

Aus dem Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie  
der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. Peter U. Heuschmann

**Chronische Niereninsuffizienz und akutes Nierenversagen  
bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung –  
Prävalenz und Wahrnehmung von Arzt und Patient**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Martin Friedemann Schich  
aus Reutlingen

Würzburg, Januar 2017

Referent: Prof. Dr. P. U. Heuschmann

Korreferent: Prof. Dr. C. Wanner

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.2017

Der Promovend ist Arzt.

**Meiner Schule, Alexander von Humboldt, Lima, Peru**

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Koronare Herzerkrankung.....	1
1.1.2. Klassische Risikofaktoren der KHK .....	2
1.1.3. Nicht klassische Risikofaktoren der KHK .....	3
<b>1.2. Chronische Niereninsuffizienz.....</b>	<b>5</b>
<b>1.3. Wahrnehmung der Niereninsuffizienz vonseiten des Patienten.....</b>	<b>7</b>
<b>1.4. Wahrnehmung der Niereninsuffizienz vonseiten des Arztes.....</b>	<b>8</b>
<b>1.5. Akutes Nierenversagen.....</b>	<b>10</b>
<b>1.6. Zielsetzung.....</b>	<b>12</b>
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1. Die Studie.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2. Probandenkollektiv .....</b>	<b>14</b>
<b>2.3. Studienbesuch .....</b>	<b>15</b>
<b>2.4. Laborparameter.....</b>	<b>16</b>
<b>2.5. Klassifikationen .....</b>	<b>17</b>
2.5.1. Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz .....	17
2.5.2. Klassifikation des akuten Nierenversagens.....	18
<b>2.6. Datenerhebung.....</b>	<b>18</b>
<b>2.7. Statistische Auswertung.....</b>	<b>20</b>
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1. Studienpopulation.....</b>	<b>22</b>
3.1.1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	22
3.1.2. Medikamente & Lebensstil .....	23
<b>3.2. Niereninsuffizienz .....</b>	<b>23</b>
<b>3.3. Awareness der Patienten.....</b>	<b>28</b>

3.4.	<b>Akutes Nierenversagen.....</b>	<b>30</b>
3.5.	<b>Ärztliche Awareness während des Indexaufenthaltes.....</b>	<b>32</b>
4.	<b>Diskussion .....</b>	<b>34</b>
4.1.	<b>Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz.....</b>	<b>34</b>
4.2.	<b>Akutes Nierenversagen bei chronischer Niereninsuffizienz .....</b>	<b>36</b>
4.3.	<b>Zusammenhang zwischen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und chronischer Niereninsuffizienz .....</b>	<b>37</b>
4.3.1.	Diabetes.....	37
4.3.2.	Rauchen.....	39
4.3.3.	Hypertonie.....	39
4.3.4.	Hypercholesterinämie.....	40
4.3.5.	Übergewicht .....	40
4.3.6.	Körperliche Betätigung .....	41
4.4.	<b>Chronische Niereninsuffizienz als kardiovaskulärer Risikofaktor.....</b>	<b>42</b>
4.5.	<b>Sekundärprävention in EUROASPIRE-IV .....</b>	<b>43</b>
4.6.	<b>Awareness.....</b>	<b>44</b>
4.7.	<b>Patienten-Awareness der Chronischen Nierenerkrankung.....</b>	<b>44</b>
4.8.	<b>Die Rolle des Arztes.....</b>	<b>48</b>
4.9.	<b>Limitationen .....</b>	<b>50</b>
4.10.	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>52</b>
5.	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>53</b>
6.	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>55</b>
7.	<b>Anhang .....</b>	<b>68</b>

**Danksagung**

## **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abbildung 1 Teilnehmende Länder EUROASPIRE IV .....	13
Tabelle 1 CKD-Einteilung nach KDIGO (2012).....	17
Tabelle 2 KDIGO-Klassifikation AKI .....	18
Tabelle 3 Merkmale der Studienteilnehmer .....	24
Tabelle 4 KDIGO-Einteilung am Untersuchungstag.....	28
Tabelle 5 Awareness der CKD seitens des Patienten am Untersuchungstag .....	30
Tabelle 6 KDIGO Stadieneinteilung des AKI.....	31
Tabelle 7 CKD und AKI während Indexaufenthalt.....	33

## Abkürzungsverzeichnis

ACR	Albumin/Kreatinin Ratio
AKI	Acute Kidney Injury
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CVRF	Kardio-Vaskulärer-Risikofaktoren
DRG	Diagnosis Related Groups
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DZHI	Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz
EACPR	European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
ESC	European Society of Cardiology
EUROASPIE IV	European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
hs-CRP	high-sensitivity C-Reactive Protein
IKE-B	Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie
LDL	Low Density Lipoprotein
NSTEMI	Non-ST-Elevated Myocardial Infarction
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PTCA	Perkutane Transluminale Coronarangioplastie
Scr	Serumkreatininwert
STEMI	ST-Elevated Myocardial Infarction

# **1. Einleitung**

## **1.1. Hintergrund**

### **1.1.1. Koronare Herzerkrankung**

Koronare Herzerkrankungen (KHK) stellen weltweit die häufigste Todesursache dar. Von 2000 bis 2012 hat sich die durch KHK verursachte Sterberate von 6 auf 7,4 Millionen Menschen gesteigert[1]. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung besteht bei Patienten mit KHK ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit einer zusätzlich erhöhten Gesamtmortalität[2].

Der KHK liegt dabei pathomechanisch eine Arteriosklerose zu Grunde. Arteriosklerose ist eine multifaktoriell bedingte Veränderung der arteriellen Gefäßwand. Durch pathologische Anreicherung von Lipoproteinen, Veränderungen der Vasomotorik, Fehlfunktion der Thrombozyten, sowie durch Proliferation glatter Muskelzellen und Adhäsion von Leukozyten kommt es zu einer endothelialen Dysfunktion. Diese Veränderungen führen unter anderem zur Veränderung des Blutstroms und zur Progression arteriosklerotischer Plaques und erhöhen somit das Risiko für Komplikationen[3]. Sie entsteht aus komplexen Zusammenhängen von Umwelt- und genetischen Faktoren, die zu einer Entzündungsreaktion der Gefäßwand führen. Diese Veränderungen können schon in der Kindheit beginnen und verlaufen über Jahrzehnte subklinisch und progressiv[4].

Zu den wichtigen Komplikationen gehört das Akute Koronar Syndrom (ACS), eine lebensgefährliche Manifestation der durch Arteriosklerose verursachten KHK. Durch die Erosion oder die Ruptur arteriosklerotischer Plaques kann es zum thrombotisch verursachten Verschluss der Koronararterien kommen, wodurch der Blutfluss auf ein kritisches Volumen reduziert wird[5, 6].

Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen- und Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird das ACS unterteilt in: ACS mit ST-Strecken-Hebung im Elektrokardiogramm (STEMI), ohne anhaltende ST-Streckenhebung aber laborchemischem Troponinanstieg (NSTEMI) und Instabile Angina Pectoris ohne Troponinanstieg und ohne ST-Strecken-Veränderung aber mit typischer persistierender (>20min) Symptomatik[7].

Die klinischen Krankheitsbilder der KHK werden in folgende unterteilt: stabile und instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod[8]. Weitere wichtige, durch Arteriosklerose verursachte Erkrankungen sind die peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)[9] und der zerebrale Insult[9], die sich nicht wesentlich durch den Pathomechanismus, jedoch aber in der Lokalisation der Verkalkungen unterscheiden.

In den folgenden zwei Kapiteln werden die wesentlichen Risikofaktoren für die Entstehung der KHK erläutert.

### **1.1.2. Klassische Risikofaktoren der KHK**

Zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) gehören arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Hypercholesterinämie und Rauchen[10]. Weitere wichtige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse sind unter anderem Adipositas, psychosoziale Faktoren, ungesunde Ernährung und eingeschränkte körperliche Aktivität[11].

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) erstellt regelmäßig evidenzbasierte Empfehlungen für die Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen. Insbesondere die adäquate Kontrolle der Risikofaktoren bei etablierter KHK führt zu einer bedeutsamen Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils und somit zu einer Reduktion der Mortalität und Morbidität[12].

Die ESC-Leitlinien für KHK-Patienten empfehlen nicht nur eine adäquate medikamentöse Therapie, um normale Blutdruck-, Blutfett- und Blutzuckerwerte zu erreichen, sondern appellieren darüber hinaus zu primär- als auch sekundärpräventiver Nikotinabstinenz, Reduktion des Körpergewichtes und einem gesunden Lebensstil[13]. Primärpräventiv steht dabei die Aufklärung über risikoreiches Verhalten an erster Stelle. Die Bevölkerung sollte über die Folgen und Gefahren von Nikotinabusus, Adipositas, ungesunder Ernährung und mangelnder körperlicher Bewegung aufgeklärt und beraten werden[13].

Durch sekundärpräventive Maßnahmen wie Optimierung des Blutdruck-[14] und Cholesterinwertes[15], die Steigerung der körperlichen Aktivität[16], eine Umstellung auf gesunde Ernährung[17] und die Nikotinabstinenz[18] kann das Risiko eines weiteren KHK-Ereignisses deutlich reduziert werden.

Um die Qualität der Sekundärprävention bei Patienten mit einer bestehenden koronaren Herzerkrankung europaweit zu evaluieren und zu vergleichen, organisierte die ESC von 1995 bis 2007 drei multizentrische Studien, EUROASPIRE I-III (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events)[19-21]. Die gewonnenen Daten zeigten in Europa eine hohe Prävalenz von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, generell ungesunder Lebensstile sowie Übergewicht und Nikotinabusus[21]. Außerdem zeigten die Studien eine deutliche Diskrepanz zwischen aktuellen Empfehlungen zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und deren Verwirklichung im klinischen Alltag: So blieb in den drei Studien die Raucherrate nahezu unverändert[21], ebenso zeigte die Prävalenz erhöhter Blutdruckwerte keinen bedeutsamen Rückgang[21]. Die Häufigkeit übergewichtiger Patienten sowie die Prävalenz von Diabetes Mellitus stiegen sogar an[21].

Lediglich bei der Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten zeigte sich zum Beispiel im Raum Münster eine Verbesserung: Von 1995 bis 2007 verdoppelte sich die Einnahme, woraufhin der Mittelwert des Gesamtcholesterins von 233,9 mg/dl auf 177,4 mg/dl sank[22].

Die vierte Reihe der EUROASPIRE-Studien begann 2012 mit dem deutschen Studienzentrum in Würzburg. Ein zentraler Punkt der Studie war die europäische Entwicklung der Betreuung und Behandlung von KHK-Patienten über mehr als ein Jahrzehnt. Ein weiterer zentraler Bestandteil dieser Studie bildete die Identifikation von Hochrisikogruppen, insbesondere von Patienten mit Diabetes Mellitus und chronischer Niereninsuffizienz (chronic kidney disease, CKD)[23].

### **1.1.3. Nicht klassische Risikofaktoren der KHK**

Neben den oben genannten klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, die Bestandteil aktueller Therapieleitlinien sind, gibt es weitere nicht klassische Risikofaktoren, welche die Bildung von Arteriosklerose in den Koronargefäßen zusätzlich fördern.

Unter anderem ist die Hyperphosphatämie ein nicht klassischer Risikofaktor. Diese erhöht deutlich das kardiovaskuläre Risiko, da sie zu Verkalkungen führen kann. In den koronaren Plaques von Dialysepatienten zeigt sich eine ausgeprägte

Verkalkungstendenz[24], was wiederum die erhöhte Restenosierungsrate nach Stentimplantation bei dialysepflichtigen Patienten erklären könnte[25].

Ebenso zählen pathologisch erhöhte Werte von Lipoprotein(a)[26] und die Hyperhomözyteinämie[27] zu weiteren Risikofaktoren für die Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen.

Ein weiterer Risikofaktor ist die chronische Niereninsuffizienz (CKD), in deren Zusammenhang eine verstärkte Progression des biologischen Alters der Gefäße steht[28, 29] (siehe auch Kapitel Chronische Niereninsuffizienz). In der vorliegenden Arbeit soll besonders auf diesen Zusammenhang eingegangen werden. So kommt Arteriosklerose bei KHK, aber auch bei CKD vor, da sie sowohl die Koronargefäße als auch die Gefäße der Niere betreffen kann. Eine 2003 im Journal of the American College of Cardiology veröffentlichte Studie zeigt, dass die Nierenfunktion, gemessen anhand der Glomeruläre Filtrationsrate, einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung durch Arteriosklerose verursachte kardiovaskuläre Erkrankung darstellt[30]. Weitere Studien bekräftigen den Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und kardiovaskulären Erkrankungen: Erhöhte Kreatininwerte bei älteren Menschen ( $\geq 65$  Jahre) sind assoziiert mit vermehrtem Auftreten koronarer Herzerkrankungen[31]. Zusätzlich haben Patienten nach einem Herzinfarkt ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, wenn die Nierenfunktion eingeschränkt ist[32].

Im Rahmen der Arteriosklerose kommt es zur Aktivierung einer Reihe von chronisch inflammatorischen Prozessen[33]. Diese bewirken eine Vielzahl von Veränderungen im blutbildenden System, wodurch eine Anämie („anemia of chronic diseases“) ausgelöst werden kann. Hierbei lassen sich sowohl Eisenverwertungsstörungen, aber auch eine Erythropoietin (EPO) -Resistenz beobachten. Inwieweit ein absoluter EPO-Mangel, der möglicherweise durch verminderte Synthese im Rahmen einer CKD verstärkt wird, hierbei als grundlegende Ursache anzusehen ist, ist zum aktuellen Zeitpunkt noch ungeklärt[34]. Es besteht ein starker Zusammenhang zwischen Anämie und der Progression von KHK und CKD[34, 35]. Durch die Anämie steigt zusätzlich das Risiko für eine Herzinsuffizienz, da es zu einer Dilatation und kompensatorisch zur Hypertrophie des linken Ventrikels kommen kann[36]. Des Weiteren kann die Nierenfunktion durch eine Minderperfusion, die zum Beispiel bei Herzinsuffizienz vorkommen kann, beeinträchtigt werden[37].

Zusammenfassend bedeutet dies, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vermehrt arteriosklerotisch veränderte Gefäße aufweisen und daher ein starker Zusammenhang zwischen der Progression der KHK und der Nierenfunktion besteht.

Folglich ist es wichtig, um KHK-Patienten mit einer bestehenden Nierenfunktionsbeeinträchtigung eine optimale Behandlung zu gewährleisten, dass sie aufgrund des multimodalen Krankheitsbildes sowohl von Kardiologen als auch von Nephrologen betreut werden, um frühzeitig adäquat therapieren und somit schwere Verläufe verzögern oder sogar verhindern zu können. Insbesondere CKD-Patienten weisen eine hohe Prävalenz an nicht adäquat behandelten CVRF auf[38]. Somit könnten diese Patienten durch eine leitliniengemäße Therapie profitieren und hätten dadurch möglicherweise eine bessere Prognose.

## **1.2. Chronische Niereninsuffizienz**

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) gehört zu den 20 häufigsten Nebendiagnosen bei vollstationär behandelten Patienten. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes wurde die Diagnose 2012 bei Männern 788.311-mal und bei Frauen 772.215-mal gestellt[39].

CKD ist ein globales Gesundheitsproblem. In Industrieländern, wie zum Beispiel Kanada, hat sich die Prävalenz von 1991 bis 2012 verdreifacht[40]. Die häufigsten Ursachen für eine CKD sind Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, Glomerulonephritiden, interstitielle Nephritiden und polyzystische Nierenerkrankungen[41].

Laut der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie erkranken in Deutschland jährlich 175 Personen pro einer Million Einwohner an einer terminalen Niereninsuffizienz, was einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium 5 entspricht. In diesem Krankheitszustand muss die Nierenfunktion durch Ersatzverfahren wie Hämö- oder Peritonealdialyse oder eine Nierentransplantation ersetzt werden. Die Anzahl dieser „end-stage renal disease (ESRD)-Patienten, steigt jährlich um 3-5%[42].

Eine chronische Niereninsuffizienz ist definiert als eine Reduktion der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) und ein Anstieg der Eiweißausscheidung (meist gemessen anhand der Albuminausscheidung) über den Urin. Durch die Berechnung der geschätzten GFR (estimated GFR, eGFR), basierend auf der Bestimmung des Serum-Kreatinins, lassen

sich durch Routine-Laborbestimmungen Veränderungen in der renalen Leistung, und damit einem valideren Instrument zur Abschätzung einer Niereninsuffizienz im Vergleich zum Serum-Kreatinin allein, bereits in frühen Stadien erkennen. Die standardisierte Evaluation der Nierenfunktion sowie die Einteilung in das jeweilige Niereninsuffizienzstadium erfolgt meist nach den Empfehlungen der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Initiative anhand der eben erwähnten eGFR, basierend auf Serum-Kreatinin und der Albuminurie, berechnet anhand des im Urin ausgeschiedenen Albumin-Kreatinin-Quotienten[43]. Eine Einteilung der Stadien der Niereninsuffizienz wird im Kapitel "Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz" tabellarisch dargestellt. Angesichts dieser einfachen Diagnostik ist es möglich, durch adäquate Therapieplanung eine ungünstige Progression der Erkrankung zu verlangsamen[44].

Schwerwiegende Komplikationen einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz sind kardiovaskuläre Erkrankungen[45], zerebraler Insult[46] und Herzinsuffizienz[47], außerdem verschlechtert sich die Prognose akuter Infektionen, wie zum Beispiel bei einer Pneumonie[48].

Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen bei Dialysepatienten fast 40% der Hospitalisationen und sind in fast 50% die verantwortliche Todesursache. Die kardiovaskuläre Mortalität ist bei Patienten mit einer CKD um 10-20% erhöht. Neben den oben genannten traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes Mellitus, Dyslipidämie und Nikotinkonsum spielen bei CKD-Patienten außerdem auch nicht-klassische Risikofaktoren wie Anämie, Kalziumphosphatstörungen und hypervoläme Kreislaufsituationen eine wichtige Rolle[45].

Basierend auf der hohen Prävalenz an CKD, der Bedeutung der Früherkennung und der Simplizität der Diagnostik ist es sowohl von Seiten des Patienten als auch von Seiten des Arztes von großer Bedeutung, besonders bei Risikogruppen, gezielt nach CKD zu forschen[49].

Neben einer standardisierten Diagnostik und gezieltem Screening seitens der Ärzte[44] ist für eine erfolgreiche Therapie eine rechtzeitige nephrologische Anbindung unerlässlich für den Verlauf der Erkrankung[50]. Der Erfolg der Therapie ist somit

abhängig von der Krankheitswahrnehmung des Patienten als auch der des behandelnden Arztes, der den Patienten entsprechend informieren und über die CKD aufklären kann.

### **1.3. Wahrnehmung der Niereninsuffizienz vonseiten des Patienten**

Der Begriff Awareness kommt aus dem Englischen und bedeutet Bewusstsein[51]. In der vorliegenden Dissertation wurde Awareness definiert als die Wahrnehmung und der Informationsstand des Patienten zum Beispiel hinsichtlich des Vorliegens einer Nierenfunktionseinschränkung.

Bei allen CKD-Stadien, ausgeschlossen die terminale Niereninsuffizienz mit Nierenersatztherapie, besteht eine niedrige Wahrnehmung der CKD[52]. Die weltweite Forderung nach besseren Patientenschulungen und Aufklärungsprogrammen wird immer deutlicher. Durch eine verbesserte Awareness wäre es unter anderem möglich, eine frühzeitige Therapie einzuleiten, Komplikationen zu identifizieren, Komorbiditäten zu therapieren und die Patienten rechtzeitig zu einem Spezialisten weiterzuleiten[52, 53].

In den vergangenen Jahren wurde mehrfach versucht, die Wahrnehmung der CKD vonseiten der Patienten zu analysieren und mögliche Determinanten zu identifizieren. Eine US-amerikanische Forschungsgruppe postulierte 2012, dass Patienten, mit regelmäßig ärztlich kontrollierten Blutdruck- und Blutzuckerwerten eine verbesserte Wahrnehmung ihrer CKD haben. Trotz der vielversprechenden Hypothese konnte keine Assoziation zwischen den standardmäßigen Blutwertkontrollen und der CKD-Awareness festgestellt werden[54].

Verhave et al. konnten zeigen, dass das Alter und das Geschlecht im Zusammenhang mit dem Informationsstand stehen, insofern, dass männliche und jüngere Patienten genauere Informationen zu ihrer Nierenerkrankung hatten[55].

Eine andere Untersuchung in USA hat ebenfalls festgestellt, dass Alter mit einer geringeren Krankheitswahrnehmung assoziiert ist, und dass Patientenzufriedenheit über die Arzt-Patientenkommunikation wiederum zu einer gesteigerten Awareness führt[56].

In einem anderen Ansatz konnte gezeigt werden, dass Psychoedukation in frühen Stadien der CKD den Informationsstand und die subjektive Krankheitswahrnehmung verbessern. Patienten profitieren von einer gesteigerten Awareness, da durch einen höheren Wissensstand über die normale Nierenfunktion, Nierenerkrankungen und

beeinflussende Faktoren wie Medikamente und Ernährung, die Zeit bis zur Dialysetherapie verlängert wird[57-59]. Dies kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass Krankheitsverständnis und Informationen über die eigene Erkrankung mit einer höheren Compliance hinsichtlich Medikamenteneinnahme und Befolgung von Therapieempfehlungen von Seiten der Patienten einhergeht.

Jedoch wurde bis heute das Ziel nicht erreicht, die Wahrnehmung und das Bewusstsein chronisch nierenkranker Patienten in ihrer Gesamtheit zu verbessern. Die mangelnde Wahrnehmung der Patienten stellt weiterhin ein großes Problem für die Früherkennung und rechtzeitige Therapie dar[55].

Aufgrund der weitreichenden Möglichkeiten der Verbesserung im Bereich der primären als auch der sekundären Behandlung von CKD-Patienten, die durch Steigerung der Awareness der Patienten folgen würden, handelt es sich hierbei um ein wichtiges und noch nicht ausreichend erforschtes Thema[60]. Insgesamt ist die Studienlage in diesem Bereich noch äußerst kontrovers und bedarf weiterer Klärung.

Die Awareness des Patienten ist sowohl vom generellen Verständnis der Pathologie der Erkrankung als auch von der Wahrnehmung der individuellen Risikofaktoren abhängig[61]. Diese beiden Faktoren werden naturgemäß stark von der ärztlichen Diagnose der chronischen Niereninsuffizienz und der Informationsvermittlung beeinflusst[62]. Der Patient als Laie kann sich nur dann seiner Nierenfunktionseinschränkung bewusst sein, wenn er diese Information auch erhält. Der primäre Übermittler dieser Nachricht muss daher ein mit der Betreuung des Patienten betrauter Arzt sein. Hierbei ist anzumerken, dass die Patientenzufriedenheit über die Arzt-Patienten-Kommunikation eine erhebliche Rolle bei der Krankheitswahrnehmung darstellt [56]. Daher ist es von zentraler Bedeutung, auch die ärztliche Wahrnehmung der CKD zu untersuchen, um die Awareness vonseiten des Patienten verstehen zu können.

#### **1.4. Wahrnehmung der Niereninsuffizienz vonseiten des Arztes**

Als Grundlage für die ärztliche Betreuung von CKD-Patienten benötigt der behandelnde Arzt das pathophysiologische Verständnis über die Erkrankung, Wissen über Risikofaktoren und mögliche Komplikationen sowie standardisierte Strategien, um die Progression der CKD zu verlangsamen[62].

Eine frühzeitige Überweisung zum Nephrologen bei chronischer Niereninsuffizienz kann zu einer Verlangsamung der Progression der Nierenfunktion führen und ist mit einer verbesserten Überlebensrate assoziiert[50]. Unzureichende Diagnostik und Therapie bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion sind mit einer schlechteren Langzeitprognose assoziiert[63].

Primärversorgende Ärzte stellen einen wichtigen Baustein in der Verbesserung der Wahrnehmung der CKD dar. Denn die frühzeitige Erkennung der CKD sowie eine funktionierende Kommunikation zwischen Arzt und Patient und entsprechend die Einbeziehung und Überweisung zum Nephrologen, steigern die Awareness des Arztes und seines Patienten, und ermöglichen damit eine professionelle und krankheitsorientierte Behandlung[64].

Ein besonderer Fokus liegt auf den Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und koronarer Vorerkrankungen. Wie oben erläutert, haben sie ein deutlich erhöhtes Risiko für CKD, welche sich wiederum rückwirkend negativ auf kardiovaskuläre Erkrankungen auswirken kann[65]. Kardiologen nehmen an dieser Stelle eine Führungsposition ein, da sie oftmals KHK-Patienten primär betreuen, die ihrerseits eine hohe Prävalenz an CKD aufweisen. Zudem kann sowohl die „kardiologische“ Therapie mit Diuretika, z.B. zur Volumenentlastung bei Herzinsuffizienz, zur (akuten) Verschlechterung der Nierenfunktion führen[66], als auch können vermehrt Medikamentennebenwirkungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz auftreten, z.B. Hyperkaliämie bei ACE-Hemmer und Aldosteron-Antagonisten-Einnahme[67]. Kardiologen stellen somit einen wichtigen Bestandteil der Behandlung von KHK-Patienten dar, bei deren Untersuchungen einerseits die Diagnose einer CKD gestellt werden kann und andererseits auch die Gelegenheit besteht, diese Information entsprechend im Gespräch zu vermitteln.

Untersuchungen von Arzt-Patientengesprächen haben gezeigt, dass mit Risikopatienten nur selten über CKD gesprochen wurde und dass das Patientenverständnis seitens der Ärzte nur unzureichend beurteilt wurde[68].

Eine effektive Arzt-Patientenkommunikation steigert die Wahrnehmung der Patienten über Risiken und Nebenwirkungen von Medikamenten[69] und verbessert die Patientenzufriedenheit[70], wodurch wiederum die Compliance der Patienten gesteigert werden kann und der Therapieerfolg positiv beeinflusst wird[71].

Für die Wahrnehmung der CKD seitens des betreuenden Krankenhausarztes wird zudem ein einschneidendes Ereignis im Rahmen des stationären Aufenthaltes, das akute Nierenversagen, als Determinante untersucht, das dann wiederum mit der Wahrnehmung der CKD seitens des Patienten zusammenhängen kann.

### **1.5. Akutes Nierenversagen**

Besonders bei intensivmedizinisch betreuten Patienten ist das akute Nierenversagen (Acute Kidney Injury, AKI) eine ernsthafte und häufige Komplikation[72], es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen akutem Nierenversagen und hospitalisierter Mortalität[73]. Eine multizentrische Studie hat gezeigt, dass die Mortalität bei Patienten mit AKI auf Intensivstationen in 23 unterschiedlichen Ländern bei bis zu 60% lag[74]. Von 1980 bis 2005 stieg die Anzahl der hospitalisierten Patienten, die in den USA mit der Diagnose akutes Nierenversagen (AKI) entlassen wurden, von 1,8 auf 36,5 je 10.000 Einwohner[75].

Es hat sich gezeigt, dass bereits kleine Veränderungen der Nierenfunktion, d.h. milde Formen des akuten Nierenversagens (z.B. Kreatinin-Anstiege um 0.3 mg/dl), die Prognose der Patienten negativ beeinflussen[76].

Trotz einiger Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie und verbesserter Behandlungen konnte lange Zeit kein allgemeingültiger Konsens zur Definition des AKI erreicht werden[77]. Bis 2004 wurde AKI definiert als eine plötzliche Erhöhung der Serumkreatininkonzentration, begleitet von einer reduzierten Urinausscheidung[78]. In einer internationalen Konsenskonferenz wurden im Jahr 2004 30 unterschiedliche Definitionen diskutiert und durch die einheitlichen RIFLE-Kriterien ersetzt (Risk, Injury, Failure, Loss, Endstage)[79]. Um eine weltweit einheitliche Definition sowie ein gleichartiges Vorgehen und die Behandlung von nierenkranken Menschen zu gewährleisten, hat KDIGO die RIFLE-Kriterien mit den Kriterien des Acute Kidney Injury Network vereinigt und internationale Richtlinien entwickelt[80]. Eine detaillierte Aufteilung der Stadien findet sich im Kapitel „Klassifikation des akuten Nierenversagens“.

Klinisch kann das AKI hinsichtlich Prä-, Intra-, und Postrenaler Ursache bzw. Ort der Schädigung unterschieden werden:

*Prärenale* impliziert eine verminderte Perfusion der Niere mit daraus resultierendem Funktionsverlust. Häufige Ursachen dafür sind Volumenmangel, Herzinsuffizienz, Sepsis und Leberversagen. Die Perfusion der Niere ist ein komplex gesteuertes System aus vasokonstriktiven Mediatoren wie Angiotensin II und Adrenalin sowie vasodilatativen Mediatoren wie Stickstoffmonoxid und Prostaglandinen[81, 82].

*Intrarenale* AKI können unterteilt werden in interstitielle, tubuläre und glomeruläre Schädigungen. Akute Tubulusnekrosen können zum Beispiel medikamentös-toxisch (z.B. durch Röntgenkontrastmittel) oder ischämischer Natur sein[82-84].

*Postrenale*, „harnsperrende“ Ursachen betreffen den Urogenitaltrakt. Eine häufig vorkommende Ursache in der westlichen Wohlstandsgesellschaft ist der kalziumoxalathaltige, meist durch Ernährungsgewohnheiten verursachte, Harnleiterstein. Weitere Ursachen können Infektionen oder angeborene Fehlbildungen sein[82, 85].

Wie bereits in Kapitel „Chronische Niereninsuffizienz“ erläutert, besteht eine starke Assoziation zwischen Herz- und Nierenerkrankungen. Beispielsweise weisen Herzinsuffizienzpatienten mit einer abnehmenden Nierenfunktion eine schlechtere Prognose auf als Patienten mit stabiler Nierenfunktion[86]. Darüberhinaus deuten Studien darauf hin, dass Herzinsuffizienzpatienten mit einem AKI ein höheres Risiko für ein erneutes Herzversagen aufweisen[87].

Das AKI ist besonders in der kardiochirurgischen Behandlung von Patienten mit KHK ein großes Problem. Die Mortalität bei Herzthorax-Operationen steht trotz Anpassung der Risikofaktoren und Vermeidung postchirurgischer Komplikationen in engem Zusammenhang mit AKI[74].

Das „European Heart Journal“ veröffentlichte im März 2014 eine Studie welche die Relevanz des AKI in der Kardiologie hervorhebt. Herzinfarktpatienten, die an einem Kontrastmittel assoziierten Nierenversagen erkrankt sind, hatten ein schlechteres kardiovaskuläres Ergebnis und eine erhöhte Mortalität. Diese Studie unterstreicht den prognostischen Zusammenhang zwischen AKI und KHK[88].

Gleichzeitig ist das akute Nierenversagen, wenigstens zu einem beträchtlichen Teil vermeidbar und behandelbar, und zwar durch risikoadaptierte Prävention vor medizinischen Untersuchungen wie zum Beispiel langen operativen Eingriffen, eine frühe Diagnosestellung sowie eine frühzeitige Therapie sowohl der auslösenden Erkrankung als auch zur Verbesserung der renalen Funktion[89]. Da selbst eine geringe

Reduktion der Nierenfunktion schwere gesundheitliche Folgen haben kann, ist die Früherkennung und die adäquate Behandlung für die Prognose von essentieller Bedeutung[90].

Das AKI steigert die Mortalität und erhöht das zukünftige Risiko für die Entstehung einer CKD[91, 92]. Patienten sollten 3 Monate nach Auftreten des AKI bezüglich der Nierenfunktion und zur Evaluation einer möglicherweise neu aufgetretenen CKD untersucht werden[93].

Das AKI ist demzufolge ein bedeutsames Ereignis, das von Seiten des betreuenden Arztes wahrgenommen und entsprechend die Therapie des Patienten angepasst werden sollte. Aus der Basis dieser Evidenz, nehmen wir an, dass ein stattgefundenes AKI möglicherweise mit der CKD-Awareness seitens des Arztes, und darüber hinaus (s.o.) auch seitens des Patienten assoziiert sein könnte.

## **1.6. Zielsetzung**

Das Ziel der vorliegenden Studie war eine detaillierte Beschreibung der CKD bei Patienten mit bestehender KHK. Es sollte neben der Prävalenz, die Wahrnehmung von CKD durch Arzt und Patient untersucht werden.

Anhand des deutschen Studienkollektivs, der EUROASPIRE IV Teilnehmer, wurde die Prävalenz von CKD nach aktuellen Empfehlungen der KDIGO bei KHK-Patienten im Rahmen der Sekundärprävention beschrieben, unter Verwendung der am Untersuchungstag erhobenen Laborwerte wie Kreatinin, eGFR und Albumin-Kreatinin-Quotient.

Die „Awareness“ der CKD seitens der Patienten wurde durch eine standardisierte Befragung der Studienteilnehmer am Studienbesuch untersucht (Wissen über eine vorliegende Nierenerkrankung, sowie die Überweisung/Behandlung zum/vom Spezialisten).

Schließlich wurde untersucht, basierend auf Krankenhausinformationen vom Indexaufenthalt, ob eine vorliegende CKD und/oder ein AKI im Arztbrief im Diagnoseblock und/oder der Zusammenfassung/Epikrise erwähnt waren. Dies wurde als Proxy für die CKD-Awareness seitens des Arztes angesehen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Die Studie

Die EUROASPIRE IV Studie wurde von der ESC und der EACPR (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation) initiiert und untersuchte zwischen 2012 und 2013 die Qualität der Nachsorge von Patienten mit koronarer Herzerkrankung im europäischen Vergleich anhand von 24 teilnehmenden Nationen.

Abbildung 1 Teilnehmende Länder EUROASPIRE IV[94]



Im deutschen Studienzentrum Würzburg wurden in der gemeinsamen Untersuchungsstrasse des Instituts für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B) und des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz (DZHI) von August 2012 bis März 2013 536 Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung untersucht. Die Studie wurde durch ein Team aus Ärzten, medizinischen Fachangestellten/Study Nurses sowie

geschulten wissenschaftlichen Mitarbeitern durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt.

Die nationalen Koordinatoren für Euroaspire IV waren Prof. Dr. P. Heuschmann (IKE-B) und Prof. Dr. S. Störk (DZHI). Innerhalb der Universitätsklinik Würzburg (UKW) waren die Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie (Prof. Dr. R. Leyh) sowie die medizinische Abteilungen für Kardiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik I (Prof. Dr. G. Ertl) beteiligt.

Die Medizinische Abteilung für Kardiologie und Hypertensiologie der Klinik Kitzinger Land nahm unter der Leitung von Chefarzt Dr. W. Karmann, als externes rekrutierendes Zentrum an der Studie teil.

## **2.2. Probandenkollektiv**

Patienten, die wegen einer KHK in den oben aufgeführten teilnehmenden Kliniken hospitalisiert waren, wurden retrospektiv über die jeweiligen Patientenmanagement-Systeme identifiziert und ihre Patientendaten wurden pseudonymisiert erfasst. Mit Hilfe einer separaten, unter speziellen datenschutzrechtlich genehmigten Bedingungen geführten, Datenbank konnte die Rückzuordnung eines Patienten mit dem jeweiligen Fall ermöglicht werden.

Um an der Studie teilzunehmen, mussten die Patienten die folgenden vier Einschlusskriterien erfüllen:

1. Diagnose einer KHK, definiert als akute koronare Ischämie ohne Zeichen eines Myokardinfarktes (Troponin negativ) oder akuter Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI) oder elektive oder notfallmäßige perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mit oder ohne Stenteinlage oder elektive oder notfallmäßige aorto-koronare Bypass-Operation (CABG)
2. Hospitalisierung mindestens 6 Monate und höchstens 3 Jahre vor der Studienteilnahme
3. Alter 18-80 Jahre
4. Erstwohnsitz in der Region: Stadt Würzburg, Landkreis Würzburg, Landkreis Kitzingen, Landkreis Main-Spessart, Main-Tauber-Kreis

Die Patienten wurden postalisch kontaktiert. In diesem Anschreiben erhielten sie eine detaillierte Erklärung über den Studieninhalt und den Ablauf sowie eine grundsätzliche Beschreibung über das Datenmanagement und den Datenschutz.

Bei persönlicher Vorstellung im Studienzentrum wurden die Patienten von geschulten Mitarbeitern nochmals über den Ablauf informiert. Das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Studie wurde nach dem Aufklärungsgespräch eingeholt. Es wurde den Studienteilnehmer zugesichert, dass ihnen durch ihre Teilnahme oder auch Nichtteilnahme keine Nachteile entstehen würden und die Möglichkeit, des späteren Ausstiegs aus der Studie, auch ohne Angabe von Gründen, wurde eingeräumt.

### **2.3. Studienbesuch**

Alle Studienteilnehmer wurden gebeten, nüchtern zum Untersuchungstermin zu erscheinen. Nach Einwilligung wurde bei den Nicht-Diabetikern ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt. Nach Bestimmung des Nüchtern-Glukose-Wertes mittels HemoCue, trank der Patient eine Glukose-Lösung (75g Glukose in 200ml Wasser aufgelöst). 120 Minuten später wurde erneut der Blutzuckerwert mittels HemoCue bestimmt. Basierend auf den WHO Empfehlungen von 2006 wurde ein manifester Diabetes diagnostiziert, wenn der Nüchternblutzuckerspiegel  $\geq 126$  mg/dl oder der Blutzuckerwert nach 120 Minuten  $\geq 200$  mg/dl war. Bei Patienten mit bekannter Diabetes-Erkrankung wurde auf den oralen Glukosetoleranztest verzichtet.

Im Interview mit speziell geschulten wissenschaftlichen Mitarbeitern konnte mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens die Wahrnehmung und der Informationsstand des Patienten zu seiner Nierenerkrankung abgefragt werden (siehe Anhang). Diese Daten wurden als Awareness vonseiten des Patienten zusammengefasst. Hierbei wurden die Patienten befragt, ob sie von ärztlicher Seite zuvor Informationen zum Gesundheitszustand ihrer Nierenfunktion erhalten hatten und ob ihnen eine Überweisung zu einem Spezialisten angeraten wurde. Bei Bejahung wurde die Fachrichtung des weiterbehandelnden Arztes erfragt und ob der Patient der Empfehlung gefolgt ist. Es wurde nach gegebenenfalls laufender Dialyse bzw. erfolgter Nierentransplantation gefragt.

Des Weiteren wurden im Interview soziodemographische Daten sowie Angaben zur aktuellen Krankengeschichte bzw. zu medizinischen Vorbehandlungen erhoben und der

aktuelle Medikamentenplan erfragt. Die Probanden wurden über den aktuellen und den in der Vergangenheit stattgefundenen Alkohol- und Nikotinkonsum befragt. Über Standardisierte Erhebungsinstrumente wurden zusätzlich die Lebensqualität (SF-12, EuroQol 5D), Depression (HADS) und körperliche Aktivität (IPAQ) erfasst.

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden Körpergewicht, Größe, Taillenumfang und Blutdruck erfasst, sowie der Kohlenmonoxid-Gehalt in der Atemluft mittels Smokerlyzer gemessen. Die Blutdruckmessung wurde übereinstimmend mit den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention durchgeführt[95]. Es wurde zweimal im Abstand von 5 Minuten gemessen, falls sich die Messwerte zwischen der ersten und zweiten Messung (systolisch und/oder diastolisch) um mehr als 10 mmHg unterschieden, wurden beide Messungen nach einer Wartezeit von 5 Minuten in gleicher Weise wiederholt.

In Rahmen von „Würzburger Zusatzmodulen“ wurde durch eine Spirometrie, ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm und eine standardisierte Echokardiographie, Herz und Lunge auf ihre Funktionsfähigkeit untersucht. Der vaskuläre Status konnte per Messung der Intima-Media-Dicke (IMT) der Arteria carotis durch Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit, des Augmentationsindex und des Ankle-Brachial-Index (ABI) mittels Vascular explorer erhoben werden.

## **2.4. Laborparameter**

Bei allen Patienten erfolgte eine venöse Blutentnahme. Insgesamt vier Monovetten wurden dabei verwendet. Eine EDTA-Monovette (2 ml) und eine Serum-Monovette (8 ml) wurden an das „Laboratory of Analytical Biochemistry“ am „National Public Health Institut“ in Helsinki versandt. Dort wurden – zentral für alle Teilnehmer der gesamten EUROASPIRE IV Studie – folgende Laborwerte bestimmt: Cholesterin (gesamt), LDL-Cholesterin (Low Density Lipoprotein), HDL-Cholesterin (High Density Lipoprotein), Triglyceride, HbA1c und Kreatinin. Über zwei weitere Monovetten (5 ml Serum und 3 ml EDTA) konnte im Würzburger Zentrallabor Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Harnsäure, Albumin, hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein) und Hb (Hämoglobin) bestimmt werden. Im endokrinologischen Labor des UKW wurde der Insulin-Spiegel erhoben. Zusätzlich wurde anhand eines Mittelstrahlurins die Messung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (ACR) veranlasst.

Der am Interviewtag erhobene Kreatininwert und der Albumin/Kreatinin-Quotient wurde dazu verwendet, das aktuelle CKD-Stadium nach KDIGO-Leitlinien (siehe Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz) zu bestimmen.

## 2.5. Klassifikationen

### 2.5.1. Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz

Die Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach den Empfehlungen der KDIGO konnte sich in den letzten Jahren etablieren und wurde auch von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie übernommen. Die CKD ist definiert als eine über mehr als 3 Monate bestehende abnormale Veränderung des Nierenparenchyms und/oder der Nierenfunktion. Die Einteilung in die Stadien basiert auf der Glomerulären Filtrationsrate (G1-G5) und dem Albumin-Kreatinin-Quotienten (A1-A3)[44]. Die Einteilung in die klinischen Stadien entspricht dabei G1 bis G5.

Tabelle 1 CKD-Einteilung nach KDIGO (2012)[44]

eGFR Stadien [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]			Albumin-Kreatinin-Quotient		
			A1 <30 mg/g <3mg/mmol	A2 30-300mg/g 3-30 mg/mmol	A3 >300 mg/g >30mmg/mmol
			Normal bis leicht erhöht	Moderat erhöht	Stark erhöht
<b>G1</b>	≥ 90	Normal			
<b>G2</b>	60-89	Leicht reduziert			
<b>G3a</b>	45-59	Moderat reduziert			
<b>G3b</b>	30-44	Moderat bis schwer reduziert			
<b>G4</b>	15-29	Schwer reduziert			
<b>G5</b>	< 15	Nierenversagen			

Grün: geringes Risiko (falls keine anderen Nierenwerte erhöht, dann keine CKD);  
Gelb: moderates Risiko; Orange: hohes Risiko; Rot: sehr hohes Risiko[44].

Weitere wichtige Marker für eine Nierenschädigung sind Albuminurie (≥30 mg/24 Stunden), pathologische Veränderungen des Urinsediments, tubulär verursachte

Elektrolytstörungen, pathologisch veränderte Histologie und strukturelle Veränderungen, die in bildgebenden Untersuchungen dargestellt werden können. Das Stadium G1, G2 und A1 (Grünes Feld) benötigt weitere Evidenz einer Nierenschädigung für die Diagnose einer CKD[44].

### 2.5.2. Klassifikation des akuten Nierenversagens

AKI ist definiert als eine kurzzeitig auftretende Reduktion der Nierenfunktion. Die Ursachen können vielseitig sein und sollten wenn möglich ermittelt werden. Mögliche Ursachen werden im Kapitel „Akutes Nierenversagen“ beschrieben. Die Diagnose AKI benötigt eines der folgenden Kriterien:

- Zunahme des Serumkreatininspiegels um mehr als 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden
- Zunahme des Basisserumkreatininspiegels um mehr als das 1,5-fache innerhalb von 7 Tagen
- Ausgeschiedenes Urinvolumen weniger als 0,5 ml/kg/h über 6 Stunden

Die KDIGO-Leitlinien stufen das AKI in drei Schweregrade ein [90]:

Tabelle 2 KDIGO-Klassifikation AKI[90]

Stadium	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	1,5-1,9 x Basalwert oder $\geq$ 0,3mg/dl Zunahme	< 0,5 ml/kg/h in 6-12 Stunden
2	2,0-2,9 x Basalwert	< 0,5 ml/kg/h für $\geq$ 12 Stunden
3	3,0 x Basalwert oder $\geq$ 4,0mg/dl Zunahme oder Nierenersatztherapie oder eGFR < 35 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> bei Patienten unter 18 Jahren	< 0,3 ml/kg/h für $\geq$ 24 Stunden oder Anurie für $\geq$ 12 Stunden

### 2.6. Datenerhebung

Retrospektiv wurden mit Hilfe standardisierter Formulare Daten zum stationären Aufenthalt der Teilnehmer aus dem Patienten-Managementsystem (SAP) und den Krankenakten der jeweiligen Kliniken erhoben. Geschulte Mitarbeiter der

EUROASPIRE IV Studie ermittelten über ein standardisiertes Zusatzmodul der Universitätsklinik Würzburg Informationen über die Nierenfunktion während des Indexaufenthaltes (siehe Anhang).

Hierbei wurde untersucht, ob die Diagnose der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) bei Aufnahme und/oder Entlassung im Arztbrief als Diagnose oder in der Epikrise vermerkt und welche Stadien-Einteilung protokolliert wurde. Verschlüsselte Diagnosen der chronischen Nierenerkrankung für das DRG-System (Diagnosis Related Groups) während dieses stationären Aufenthalts wurden ebenfalls erfasst, allerdings werden diese Daten in der vorliegenden Arbeit nicht analysiert. Ein explizit im Arztbrief erwähntes akutes Nierenversagen während des Indexaufenthaltes wurde registriert und gegebenenfalls recherchiert, ob der Betroffene mit einer Hämodialysebehandlung therapiert wurde. Diese Informationen aus dem Arztbrief wurden stellvertretend dafür verwendet, um zu untersuchen, ob die CKD oder AKI während des stationären Aufenthaltes von den jeweils behandelnden Ärzten so wahrgenommen und als wichtig erachtet wurden, damit diese im Arztbrief dokumentiert wurden.

In der vorliegenden Studie wurde die Tatsache, dass eine vorliegende CKD im Entlassungsbrief an prominenter Stelle, d.h. Diagnoseblock und/oder Zusammenfassung/Epikrise, erwähnt wird, für drei grundlegende Annahmen herangezogen: Einerseits als Beleg für die Awareness vonseiten des behandelnden Krankenhaus-Arztes: er hat das Vorliegen einer CKD wahrgenommen und dies für wichtig genug erachtet, dass diese Information über den Arztbrief vermittelt wird. Andererseits kann dann basierend auf dem Arztbrief entweder der entlassende, oder der weiterbereuende Arzt (Hausarzt/Kardiologe) diese Information dem Patienten weitervermitteln. Schließlich kann auch der Patient selbst den Arztbrief lesen, wobei ihm möglicherweise die Diagnose oder Beschreibung der Nierenfunktionseinschränkung auffällt, er dies als Anlass nimmt, sich selbst zu informieren oder den Hausarzt/Kardiologen nach der Entlassung direkt darauf anzusprechen.

Zur Beurteilung der Nierenfunktion während der stationären Behandlung wurde zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten nach den aktuellen KDIGO-Leitlinien das jeweilige CKD-Stadium ermittelt: bei Aufnahme (basierend auf dem Kreatininwert bei

Aufnahme) und bei Entlassung (basierend auf dem letzten im SAP verfügbaren Kreatininwert).

Auf der Basis der KDIGO-Leitlinien für AKI [90] wurde geprüft, ob die Patienten während des stationären Verlaufs gemäß der in „Klassifikation des akuten Nierenversagens“ aufgeführten Definition ein akutes Nierenversagen entwickelt hatten. Hierfür wurde zusätzlich zum Aufnahme- und Entlass-Kreatinin der maximale Kreatininwert im Rahmen des Indexaufenthaltes verwendet. Akute Dialysepflicht ohne vorbestehende dialysepflichtige Niereninsuffizienz wurde ebenso als Kriterium für ein AKI herangezogen. Alle Patienten, die die Kriterien für ein AKI erfüllt hatten, wurden dem jeweiligen AKI-Stadium zugeteilt.

Weitere Daten über die Krankengeschichte, stationäre Behandlung, vaskuläre Risikofaktoren, Laborwerte, Medikamente, Lebensgewohnheiten, Herzinsuffizienz und peripher arterielle Verschlusskrankheit wurden erhoben.

## **2.7. Statistische Auswertung**

Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 21 im Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie durchgeführt. Die Charakteristika der Studienteilnehmer wurden bei binären oder kategorischen Variablen in Prozent angegeben. Bei kontinuierlichen Variablen wurde der Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) und bei nicht Normalverteilung der Median (Interquartilenabstand) zur deskriptiven Beschreibung verwendet. Mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde zwischen normal ( $p > 0,05$ ) und nicht-normal Verteilung ( $p < 0,05$ ) unterschieden. Zweiseitige P-Werte von  $< 0,05$  galten als statistisch signifikant.

Für die Beurteilung der Nierenfunktion wurde die eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) mit der CKD-EPI-Formel [96] berechnet. Die CKD-EPI-Formel berücksichtigt den Serumkreatininwert (Scr), das Alter sowie Geschlecht und Rasse:

$eGFR_{CKDEPI} [ml/min/1.73m^2] =$

*Weiblich(Scr ≤ 0,7 mg/dl):  $144x(Scr/0,7)^{-0,329}x0,993^{Alter}x1,159$  (falls schwarze Hautfarbe)*

*Weiblich(Scr > 0,7 mg/dl):  $144x(Scr/0,7)^{-1,209}x0,993^{Alter}x1,159$  (falls schwarze Hautfarbe)*

*Männlich(Scr ≤ 0,9 mg/dl):  $141x(Scr/0,9)^{-0,411}x0,993^{Alter}x1,159$  (falls schwarze Hautfarbe)*

*Männlich(Scr > 0,9 mg/dl):  $141x(Scr/0,9)^{-1,209}x0,993^{Alter}x1,159$  (falls schwarze Hautfarbe)*

Im Gegensatz zur MDRD-Formel ist die CKD-EPI-Formel sensitiver für die Diagnose einer CKD bei Patienten  $>60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  und führt seltener zu Missklassifikation[96]. Folglich wurde zur statistischen Beschreibung die CKD-EPI-Formel verwendet, da die durchschnittliche eGFR der Studienteilnehmer über  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  lag.

Für die deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs wurden die Daten anhand der eGFR in die Gruppe  $< 60 \text{ (ml/min/1,73m}^2)$  und  $> 60 \text{ (ml/min/1,73m}^2)$  eingeteilt. Eine eGFR  $> 60 \text{ (ml/min/1,73m}^2)$  wurde als „normale Nierenfunktion“ eingestuft. Als „reduzierte Nierenfunktion“ wurden alle Patienten gewertet, mit einer eGFR  $< 60 \text{ (ml/min/1,73m}^2)$ .

Um die Zusammenhänge zwischen den Merkmalen der Studienteilnehmer und der Nierenfunktion zu überprüfen, wurde bei kategorischen Variablen der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und bei vorliegender Normalverteilung der T-Test verwendet.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Studienpopulation**

Es wurden insgesamt 1.380 Personen zur Teilnahme an der EUROASPIRE IV-Studie eingeladen. Bei ausbleibender Antwort wurde eine 2. postalische Einladung zur Studie versandt. 25,8% der Patienten reagierten nicht auf die Einladung, 35,4% verweigerten die Teilnahme und 38,8% (n=536) der kontaktierten Personen nahmen an der Studie teil. 422 (78,7%) Teilnehmer wurden von der medizinische Klinik und Poliklinik I, 76 (14,2%) von der Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg und 38 (7,1%) von der Klinik Kitzinger Land rekrutiert.

Die soziodemographischen Daten und medizinischen Ergebnisse der Untersuchungen der Studienteilnehmer wurden nach Vorliegen einer CKD stratifiziert und tabellarisch dargestellt (Tabelle 3 Merkmale der Studienteilnehmer). Zusätzlich wurde geprüft, in welchen Zusammenhang diese Daten und Ergebnisse mit der Nierenfunktion stehen.

Das mediane Alter der 536 Studienteilnehmer in Deutschland am Tag der Untersuchung betrug 69 Jahre. Zum Zeitpunkt des Indexaufenthaltes im Krankenhaus lag das mediane Alter bei 67 Jahren. Die Medianzeit zwischen Indexereignis und Untersuchung lag bei 1,8 Jahren. 82,3% der Teilnehmer waren Männer und 17,7% waren Frauen. Die häufigste Indexdiagnose war PTCA mit 69%, gefolgt von CABG mit 15,5%, akuter myokardialer Ischämie mit 10,3% und akutem Myokardinfarkt mit 5,2%. Bei 6,7% war eine pAVK und bei 9,9% eine Herzinsuffizienz vorbekannt.

#### **3.1.1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Am Tag der Untersuchung war bei 1,1% Diabetes Typ 1 und bei 24,1% Diabetes Typ 2 bekannt. Bei 72 Teilnehmern wurde zu diesem Zeitpunkt ein bislang unentdeckter manifester Diabetes mithilfe des OGTT neu diagnostiziert. Trotz der insgesamt relativ hohen Prävalenz von 38,6% an Diabetikern betrug der mediane HbA<sub>1c</sub>-Wert 5,0%. Der mediane Blutdruck lag bei 133/80mmHg. Nach der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) Einteilung der Hypertonie befanden sich 26,5% in Grad 1, 11,6% in Grad 2 und 2,2% in Grad 3 der Hypertonie.

Der durchschnittliche Gesamtcholesterinwert lag bei 4,5mmol/L (~175,2mg/dl) mit einem Anteil von HDL= 1,2mmol/L (~46,7mg/dl) und LDL = 2,5mmol/L (~97,3mg/dl). Nach der WHO Gewichtsklassifikation (2000) bei Erwachsenen lag bei 48% ein Übergewicht und bei 37% eine Adipositas vor, bei einem durchschnittlichen BMI der gesamten Kohorte von 29,0 kg/m<sup>2</sup>. Zum Zeitpunkt des Studienbesuchs haben insgesamt 10,4% der Patienten geraucht. 66% hatten vor dem Indexereignis mit dem Rauchen aufgehört und 34% haben niemals geraucht.

### **3.1.2. Medikamente & Lebensstil**

Die am meisten verordneten Medikamente waren nach Thrombozytenaggregationsinhibitoren mit 97,8% Betablocker mit 83,6% und Statine mit 83,8%. Weitere häufig verordnete Medikamente waren: ACE-Hemmer (54,1%), Diuretika (45,3%) und AT<sub>1</sub>-Blocker (28,7%). Die Mehrzahl aller Patienten wurde hinsichtlich der KHK von Allgemeinmediziner (69,6%) und Kardiologen (67,2%) behandelt. Lediglich 5,2% nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung keine ärztliche Behandlung hinsichtlich der KHK (mehr) in Anspruch.

Nur ein geringer Anteil des Kollektivs (7,3%) führte keine wöchentliche körperliche Betätigung durch. Der größte Anteil mit 45% übte leichte sportliche Aktivitäten aus. 15,7% übten starke körperliche Betätigungen von mindestens 20 Minuten Dauer ein bis zweimal und 31,9% sogar dreimal oder häufiger pro Woche aus.

### **3.2. Niereninsuffizienz**

Die berechnete eGFR in der Studienpopulation ergab einen Mittelwert von 74,3 ml/min. Die Studienteilnehmer wurden anhand der gemessenen eGFR in 2 Gruppen eingeteilt: Patienten, die am Untersuchungstag eine eGFR < 60ml/min aufwiesen, hatten laut Definition eine eingeschränkte Nierenfunktion (CKD). Insgesamt 134 (25%) Teilnehmer fielen in diese Gruppe, deren mittlere eGFR lag bei 50,3ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Im folgenden Text wird diese Gruppe als CKD-Gruppe bezeichnet. Ihnen gegenüber stand die zweite Gruppe mit 402 (75%) Personen, die mit einer eGFR von ≥ 60ml/min als Patienten mit normaler Nierenfunktion gewertet wurde (Tabelle 3).

Tabelle 3 Merkmale der Studienteilnehmer

	<b>CKD Gruppe eGFR &lt; 60 [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] 25% (n=134)</b>	<b>eGFR ≥ 60 [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] 75% (n=402)</b>	<b>P-Wert</b>
Alter bei Untersuchung, median (IQR), Jahr	74 (70;78)	66 (60;72)	<0.01
Alter bei Indexereignis, median (IQR), Jahr	72 (68;76)	64 (58;70)	<0.01
Zeit seit Indexereignis, median (IQR), Jahr	1,8 (1,1;2,5)	1,8 (1,1;2,5)	0,73
Männliches Geschlecht, n (%) Weibliches Geschlecht, n (%)	n=100 (74,6%) n=34 (25,4%)	n=341 (84,8%) n=61 (15,2%)	0.09
<u>Indexereignis:</u> *			<0.08
CABG, n (%)	n=28 (20,9%)	n=55 (13,7%)	
PTCA, n (%)	n=81 (60,4%)	n=289 (71,9%)	
akuter Myokard-Infarkt, n (%)	n=8 (6,0%)	n=20 (5,0%)	
akute myokardiale Ischämie, n (%)	n=17 (12,7%)	n=38 (9,5%)	
<u>BMI</u> [kg/m <sup>2</sup> ], median (IQR)	29,4 (26,7;32,3)	28,3 (26,0;31,0)	0.03
Übergewichtig, n (%) Adipositas, n (%)	n=60 (45,1%) n=59 (44,4%)	n=195 (49,7%) n=136 (34,7%)	
<u>Diabetes:</u>			
Am Untersuchungstag vorbekannt: *			0.02
Diabetes Typ 1, n (%)	n=3 (2,3%)	n=3 (0,8%)	
Diabetes Typ 2, n (%)	n=42 (31,8%)	n=87 (21,8%)	
Kein Diabetes, n (%)	n=87 (65,9%)	n=310 (77,5%)	
Zusammengefasst (Vorbekannt + durch OGTT diagnostiziert):			<0.01
Diabetes, n (%)	n=71 (53,4%)	n=136 (34,2%)	
Kein Diabetes, n (%)	n=62 (46,6%)	n=262 (65,8%)	
<u>Vorerkrankungen:</u> *			
pAVK, n (%)	n=15 (11,2%)	n=21 (5,2%)	0,06
Herzinsuffizienz, n (%)	n=20 (14,9%)	n=33 (8,2%)	0,09
RR systolisch, median (IQR), [mmHg]	137 (126;149)	132 (120;147)	0,10
RR diastolisch median (IQR), [mmHg]	79 (70;86)	80 (73;86)	0,13
Hypertonie Grad 1, n (%)	n=33 (24,6%)	n=109 (27,1%)	0,44
Hypertonie Grad 2, n (%)	n=18 (13,4%)	n=44 (10,9%)	
Hypertonie Grad 3, n (%)	n=3 (2,2%)	n=9 (2,2%)	

<u>Labor:</u>			
eGFR (MDRD), SD ±, [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	48,2±9,6	78,5±13,5	<0.01
eGFR (CKD-EPI), median (IQR), [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	50,3 (44,6;55,7)	80,5 (71,1;89,4)	<0.01
ACR, median (IQR), [mg/g]	8,3 (3,4;42,0)	4,0 (0,98;13,1)	<0.01
Cholesterin, median (IQR), [mmol/L]	4,4 (3,8;5,2)	4,5 (4,0;5,2)	0,50
LDL, median (IQR), [mmol/L]	2,5 (2,0;3,1)	2,6 (2,1;3,1)	0,17
HDL, median (IQR), [mmol/L]	1,1 (0,9;1,2)	1,2 (1,0;1,4)	<0.01
HbA1c, median (IQR), [%]	6,0 (5,7;6,6)	5,7 (5,4;6,1)	<0.01
<u>Medikamente: *</u>			
Diuretika, n (%)	n=93 (69,4%)	n=150 (37,7%)	<0,01
Beta Blocker, n (%)	n=116 (86,6%)	n=332 (83,4%)	0,42
AT1-Blocker/ACE-Hemmer, n (%)	n=116 (86,6%)	n=323 (81,2%)	0,19
Statine, n (%)	n=111 (82,8%)	n=335 (84,2%)	0,79
Thrombozyteninhibitoren, n (%)	n=129 (97%)	n=393 (98%)	0,51
<u>LifeStyle: *</u>			
1. Raucher, n (%)	n=6 (4,5%)	n=50 (12,4%)	0,01
2. Im letzten Monat geraucht, n (%)	n=14 (10,4%)	n=86 (21,4%)	<0,01
3. Ehem. Raucher, n (%)	n=80 (59,7%)	n=274 (68,2%)	0,09
4. Niemals geraucht, n (%)	n=54 (40,3%)	n=128 (31,8%)	0,09
<u>Körperliche Betätigung (pro Woche)</u> *			
-keine, n (%)	n=18 (13,4%)	n=21 (5,2%)	<0.01
-leichte körperliche Betätigung, n (%)	n=77 (57,5%)	n=164 (40,8%)	
-starke körperliche Betätigung von mind. 20 Minuten Dauer ein bis zweimal, n (%)	n=14 (0,4%)	n=70 (17,4%)	
-starke körperliche Betätigung von mind. 20 Minuten Dauer dreimal oder häufiger, n (%)	n=25 (18,7%)	n=146 (36,3%)	

*P-wert dient für den Vergleich: eGFR <60 ml/min vs. eGFR > 60 ml/min, wobei das Signifikanzniveau bei  $p < 0,05$  festgelegt wurde.*

*\*anamnestisch berichtet oder aus der Krankenakte entnommen*

Hochsignifikant war der Altersunterschied zwischen den Patientengruppen: Die Patienten mit der reduzierten Nierenfunktion waren im Schnitt 8 Jahre älter. Der Anteil an Frauen war in der CKD-Gruppe deutlich höher (25,4%) als in der Gruppe

mit normaler Nierenfunktion (15,2%), dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

71,9% der Patienten aus der Gruppe mit  $eGFR \geq 60$  ml/min wurden wegen einer PTCA und 13,7% wegen einer Bypass-Operation in die Studie aufgenommen. Anders als in der CKD-Gruppe: hier waren es prozentual mehr CABG (20,9%) und weniger PTCA (60,4%).

Der Albumin-Kreatinin-Quotient lag bei der CKD-Gruppe bei 8,3mg/g und somit mehr als doppelt so hoch als bei der Gruppe ohne CKD.

71 (53,4%) Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion waren Diabetiker. Deren mittlerer  $HbA_{1c}$  lag bei 6,0%. In der Gruppe mit normaler Nierenfunktion fanden sich signifikant weniger Diabetiker (34,2%), dort lag der mittlere  $HbA_{1c}$ -Wert bei 5,7%. Eine Herzinsuffizienz wurde ebenfalls häufiger in der CKD-Gruppe beschrieben (14,9% vs. 8,2%).

Der Systolische Blutdruck war trotz vermehrter Einnahme antihypertensiver Medikamente in der CKD-Gruppe etwas höher als in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion (137 vs. 132 mmHg), machte aber keinen signifikanten Unterschied aus. Die Medikamenteneinnahme zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. 69,4% der CKD-Gruppe erhielten Diuretika. Bei den Probanden mit normaler Nierenfunktion waren es lediglich 37,7%. Ein weiterer auffälliger, aber nicht signifikanter Unterschied zeigt sich in der Einnahme von ACE-Hemmer/AT1- und Beta Blocker. In Relation haben prozentual mehr Patienten mit CKD diese Medikamente eingenommen.

Aus der CKD-Gruppe haben 4,5% und aus der Gruppe mit  $eGFR > 60$  ml/min 12,4% aktiv geraucht, dieser Unterschied ist hoch signifikant.

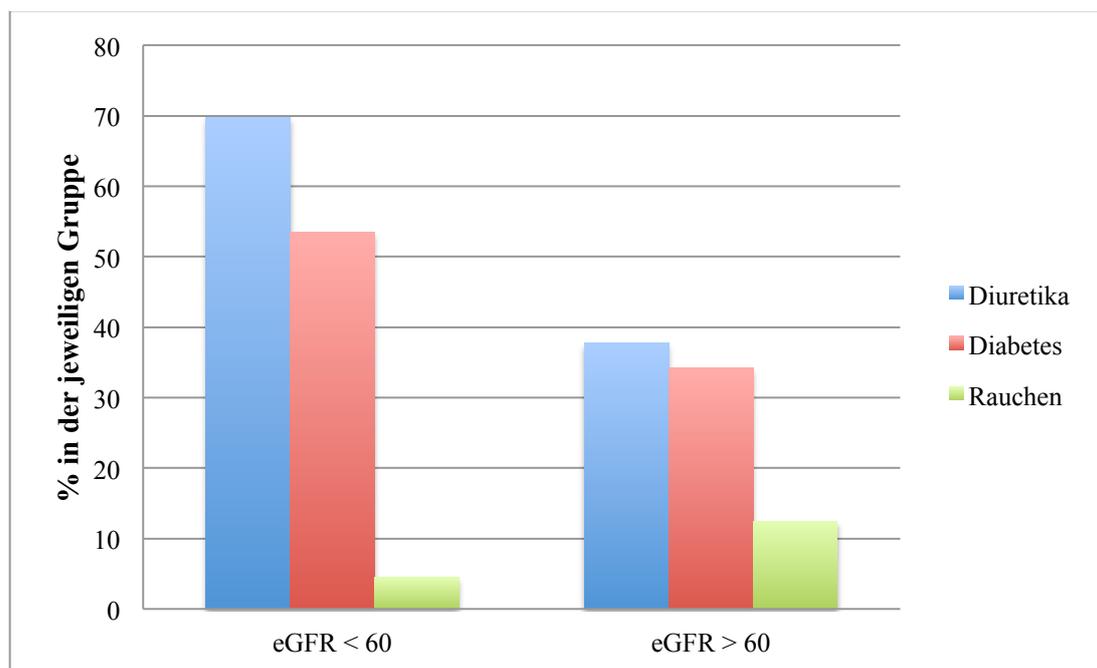
In beiden Gruppen zeigte sich laut WHO Definition ein durchschnittlich übergewichtiger BMI. In der CKD Gruppe lag der mediane Durchschnitt bei 29,5 kg/m<sup>2</sup>, signifikant höher, und somit knapp unter dem Stadium ‚adipös‘. Ebenfalls zeigte sich ein prozentual höherer Anteil an adipösen Patienten ( $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) in der CKD Gruppe (44,4% vs 34,7%).

Die anamnestisch erfragte körperliche Aktivität der Patienten zeigte eine interessante Verteilung. 45% aller Studienteilnehmer gaben an, dass sie sich nur leicht körperlich belasten. Signifikant mehr Patienten mit einer uneingeschränkten Nierenfunktion

fürten mehrfach die Woche starke sportliche Aktivitäten durch (36,3% vs. 18,7%). Gleichzeitig war der prozentuale Anteil an Patienten, die sich körperlich nicht belasteten, in der CKD-Gruppe deutlich höher.

Abbildung 2 stellt die prozentuale Prävalenz wichtiger Risikofaktoren und Medikamente beider Gruppen dar.

Abbildung 2 Risikofaktoren bei Patienten mit und ohne CKD



*Vergleich des prozentualen Anteils an Risikofaktoren in den beiden Gruppen eGFR < 60 ml/min und eGFR > 60 ml/min. Die Daten zum Rauchen und Diuretika wurden anamnestisch erhoben. Für die Beschreibung der Diabetes-Prävalenz wurde ein OGTT durchgeführt sowie Vordiagnosen verwendet. Die Unterschiede zwischen den Messgrößen waren signifikant ( $p < 0,05$ ).*

In Tabelle 4 sind die Studienteilnehmer nach den KDIGO-Leitlinien für chronische Niereninsuffizienz im Detail in die jeweiligen Stadien nach eGFR und ACR eingeteilt dargestellt. Patienten, mit einer eGFR < 60 ml/min entsprechen dem Stadium G3a und schlechter. Wie schon in Tabelle 3 gezeigt, waren insgesamt 134 Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) erkrankt.

In der Studienkohorte befand sich ein dialysepflichtiger Patient mit einer terminalen Niereninsuffizienz (Stadium G5D/A3).

Tabelle 4 KDIGO-Einteilung am Untersuchungstag

eGFR Stadien [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]		Albumin-Kreatinin-Quotient			Gesamt
		A1 <30 mg/g	A2 30-300mg/g	A3 >300 mg/g	
G1	≥ 90	n=80 (15,2%)	n=10 (1,9%)	n=3 (0,6%)	n=93 (17,7%)
G2	60-89	n=260 (49,4%)	n=35 (6,7%)	n=10 (1,9%)	n=305 (58,0%)
G3a	45-59	n=76 (14,4%)	n=17 (3,2%)	n=3 (0,6%)	n=96 (18,3%)
G3b	33-44	n=16 (3,0%)	n=5 (1,0%)	n=2 (0,4%)	n=23 (4,4%)
G4	15-29	n=3 (0,6%)	n=2 (0,4%)	n=3 (0,6%)	n=8 (1,5%)
G5	< 15	n=0 (0,0%)	n=0 (0,0%)	n=1 (0,2%)	n=1 (0,2%)
<b>Gesamt:</b>		n=435 (82,7%)	n=69 (13,1%)	n=22 (4,2%)	n=526 (100%)

*Daten sind angegeben als Prozentsatz n (%), CKD-Stadien Einteilung nach KDIGO: Diese Daten wurden ermittelt mit der am Untersuchungstag erhobenen Laborwerte (Kreatinin und Albumin-Kreatinin-Quotient). Die eGFR wurde mit der CKD-EPI-Formel berechnet. Bei 10 Teilnehmern wurde kein Albumin-Kreatinin-Quotient bestimmt, diese sind in dieser Darstellung nicht aufgelistet.*

### 3.3. Awareness der Patienten

Der anamnestisch erfragte Wissenstand der Patienten zur CKD wurde über ein zusätzliches Würzburger Modul im standardisierten Interview erhoben (siehe Anhang). Da der Fragenbogen erst nach Anlaufen der Datenerhebung ergänzt wurde, konnten nicht alle Patienten befragt werden. Insgesamt nahmen 474 Probanden daran teil. 73 Teilnehmer berichteten, über eine CKD aufgeklärt worden zu sein. Von den Patienten, die nachweislich am Tag der Untersuchung an einer CKD litten (n=134), wussten 42,7%, dass ihre Nierenfunktion reduziert ist. 57,3% der Studienteilnehmer mit einer CKD wussten nichts von ihrer Erkrankung. Insgesamt waren 63 Patienten ab Stadium 3a (eGFR<60 ml/min) sich ihrer CKD nicht bewusst.

Tabelle 5 zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Schwere der Nierenfunktionseinschränkung und der CKD-Awareness seitens des Patienten. Je fortgeschrittener die CKD war, desto aufgeklärter zeigten sich die Patienten und desto häufiger wurden sie von Spezialisten betreut.

83 (39,8%) Patienten aus Stadium 3a hatten adäquaten Wissenstand zu ihrer Erkrankung. 11 von diesen 83 Patienten wurde empfohlen, einen Spezialisten aufzusuchen. Im Stadium 4 (n=7) wiederum haben 85,7% ihre Nierenerkrankung wahrgenommen. 5 dieser 7 Patienten hatten die Empfehlung bekommen, einen Nephrologen aufzusuchen und befolgten diesen Rat. Während im Stadium (3a) 6% einen Nephrologen aufgesucht hatten, wurden im Stadium (3b) 21,3%, im Stadium (4) 71,4% und im Stadium (5) 100% von Nephrologen betreut.

72 aus 83 (Stadium 3a) bzw. 14 aus 19 Patienten (Stadium 3b) erhielten keine Überweisung. Im Stadium 4 waren es immer noch 2 aus 7 Patienten die nicht zum Facharzt weitergeleitet wurden.

9 von 10 der Patienten, die eine CKD mindestens im Stadium 3b hatten und eine Überweisung zum Nephrologen erhielten, sind dieser Empfehlung des Arztes gefolgt. Nur ein Patient aus Stadium 3b ist nach einer ärztlichen Empfehlung nicht zum Spezialisten gegangen.

Auffallend war, dass 7,1% der Probanden im Interview angaben, dass sie unter einer reduzierten Nierenfunktion leiden, obwohl sie am Tag der Untersuchung keine nachweisbare Einschränkung aufwiesen. Von diesen 26 Patienten, hatten 9 Teilnehmer während des Indexaufenthalts ein AKI erlitten (s.u.).

Tabelle 5 Awareness der CKD seitens des Patienten am Untersuchungstag

	CKD-Stadien am Interviewtag					
	1	2	3a	3b	4	5
<b>Gesamt: n=474</b>	<b>n=86</b>	<b>n=278</b>	<b>n=83</b>	<b>n=19</b>	<b>n=7</b>	<b>n=1</b>
<b>„Awareness“:</b>						
<b>Ja, n (%)</b>	n=2 (2,3%)	n=24 (8,6%)	n=33 (39,8%)	n=7 (36,8%)	n=6 (85,7%)	n=1 (100%)
<b>Nein, n (%)</b>	n=84 (97,7%)	n=254 (91,4%)	n=50 (60,2%)	n=12 (63,2%)	n=1 (14,3%)	n=0 (0%)
<b>Empfehlung, einen Spezialisten aufzusuchen: n (%), (n=74)</b>	n=1 (1,2%)	n=13 (4,7%)	n=11 (13,3%)	n=5 (26,3%)	n=5 (71,4%)	n=1 (100%)
<b>Überweisung zum Nephrologen: n (%), (n=27)</b>	n=1 (1,2%)	n=9 (3,2%)	n=7 (8,4%)	n=5 (26,3%)	n=4 (57,1%)	n=1 (100%)
<b>Nephrologen aufgesucht: n (%), (n=26)</b>	n=1 (1,2%)	n=10 (3,6%)	n=5 (6,0%)	n=4 (21,1%)	n=5 (71,4%)	n=1 (100%)

*Daten wurden während des Studienbesuchs anamnestisch erhoben, Prozentsatz gilt für die jeweilige Spalte.*

### 3.4. Akutes Nierenversagen

84 (17,8%) Studienteilnehmer erlitten während dem Indexaufenthalt ein AKI.

Von den 60 Patienten aus CKD-Stadium 1, die während des Krankenhausaufenthalts ein AKI erlitten, hatten 16,7% ein AKI-Stadium 3, 31,7% ein AKI-Stadium 2 und die Mehrzahl mit 51,7% ein AKI-Stadium 1.

Bei den 22 Patienten aus CKD-Stadium 2 befanden sich ebenfalls mehr als die Hälfte (59,1%) im AKI-Stadium 1.

Zusammenfassend hatten 82 von 84 Patienten, die während des Indexaufenthaltes ein AKI erlitten, ein CKD-Aufnahme-Stadium  $\leq 2$ . Die restlichen 2 Patienten befanden sich im CKD-Stadium 3a. Folglich waren besonders Patienten, die am Tag der Aufnahme keine oder nur eine geringe Einschränkung ihrer Nierenfunktion aufwiesen, davon betroffen. In Tabelle 6 sind die AKI und CKD Stadien bei Krankenhausaufnahme tabellarisch aufgelistet.

Tabelle 6 KDIGO Stadieneinteilung des AKI

CKD-Stadien bei Aufnahme	Gesamt:	Akutes Nierenversagen	AKI Stadium 1	AKI Stadium 3	AKI Stadium 3
Stadium 1	n=159	n=60 (37,7%)	n=31 (51,7%)	n=19 (31,7%)	n=10 (16,7%)
Stadium 2	n=235	n=22 (9,4%)	n=13 (59,1%)	n=4 (18,2%)	n=5 (22,7%)
Stadium 3a	n=56	n=2 (3,6%)	n=1 (50%)	n=0 (0%)	n=1 (50%)
Stadium 3b	n=17	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)
Stadium 4	n=3	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)
Stadium 5	n=3	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)
<b>Gesamt:</b>	n=473	n=84 (17,8%)	n=45 (53,6%)	n=23 (27,4%)	n=16 (19,0%)

*Diese Tabelle beschreibt, wie viele Patienten im jeweiligen CKD-Aufnahme Stadium ein AKI erlitten, (n (%)). Das AKI wurde dem entsprechenden Stadium zugeordnet. Für die Kriterien der AKI-Stadien Einteilung siehe Tabelle 2. Die Daten wurden retrospektiv aus den Patientenakten erhoben.*

### **3.5. Ärztliche Awareness während des Indexaufenthaltes**

Eine zentrale Rolle für das Krankheitsbewusstsein der Patienten spielt die Awareness der Ärzte sowie deren Informationsvermittlung. Da viele Nierenerkrankungen lange asymptomatisch verlaufen, ist die routinierte Diagnostik als auch die Aufklärung der Patienten von großer Bedeutung. In dem Kapitel „Awareness der Patienten“ wurde die Wahrnehmung der Patienten zum Zeitpunkt des Studienbesuchs im Rahmen eines Interviews beschrieben. Im folgenden Kapitel geht es um die Nierenfunktion der Patienten während des Indexaufenthaltes, sowie um die ärztliche Awareness darüber und deren Informationsweitervermittlung im Rahmen von Arztbriefen.

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme hatten 91 Patienten eine eGFR  $<60$  ml/min und damit ein CKD-Stadium  $\geq 3a$  (siehe Tabelle 7). Bei 35 Patienten war bereits im Aufnahmebrief eine CKD vermerkt. Zum Zeitpunkt der Entlassung hatten immer noch 79 Patienten eine reduzierte Nierenfunktion, jedoch wurde nur bei 34 Patienten eine CKD im Entlassungsbrief erwähnt. Bei 9 von diesen 34 Entlassungsbriefen wurde kein CKD-Stadium angegeben.

In Tabelle 7 ist zu sehen, dass 60 Patienten, die mit einem CKD-Stadium 1, und 22 Patienten, die mit einem CKD-Stadium 2 aufgenommen wurden, ein AKI erlitten. Bei diesen insgesamt 82 Patienten wurde in 8 Entlassungsbriefen eine CKD oder AKI erwähnt. 3,6% der Patienten aus Stadium 3 durchlebten während des stationären Aufenthaltes ein AKI. Bei allen dieser Patienten wurde eine CKD im Entlassungsbrief erwähnt. Auch hier zeigt sich, je weiter fortgeschritten die Nierenerkrankung ist, desto besser die Arzt-Patienten-Informationsvermittlung.

Tabelle 7 CKD und AKI während Indexaufenthalt

CKD-Stadien	CKD-Stadium bei Aufnahme (1)		AKI während Indexereignis	CKD-Stadium bei Entlassung (2)	CKD im E-Brief erwähnt (3)	CKD erwähnt bei Patienten mit AKI [%]
	Alle	*				
I	180	159	n=60 (37,7%)	n=136	n=8	9,8%
II	261	235	n=22 (9,4%)	n=251		
IIIa	65	56	n=2 (3,6%)	n=56	n=16	100%
IIIb	17	17	n=0 (0%)	n=16		
IV	6	3	n=0 (0%)	n=5	n=0	
V	3	3	n=0 (0%)	n=1	n=1	
<b>Gesamt:</b>	532	473	n=84 (17,6%)	n=465	n=34	

*\* Bei diesen Patienten konnte AKI beurteilt werden, (1) Erstes gemessenes Kreatinin bei Aufnahme (2) Letztes gemessenes Kreatinin vor Entlassung (3) In der Epikrise/Arztbrief dokumentiert (bei 9 Patienten wurde kein Stadium angegeben).*

*Diese Daten wurden retrospektiv aus den Patientenakten erhoben.*

## **4. Diskussion**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eine hohe Prävalenz von CKD und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie beispielsweise Diabetes Mellitus oder Nikotinabusus in einem Kollektiv von KHK-Patienten in der Region Würzburg. Trotz des hohen CKD-Anteils war sich nur ein geringer Teil der Patienten ihrer Nierenfunktionseinschränkung bewusst.

Während des stationären Aufenthaltes aufgrund einer vorliegenden KHK, der die Patienten zur Teilnahme an der EUROASPIRE IV Studie befähigte, konnte eine Niereninsuffizienz bei vielen Patienten sowohl bei Krankenhausaufnahme als auch bei Entlassung nachgewiesen werden. Zudem erlitten 18% der Patienten im Verlauf ihres Aufenthaltes ein AKI. Dennoch wurde die Niereninsuffizienz oder ein AKI nur selten von den Ärzten im Entlassungsbrief erwähnt. Insgesamt war sowohl eine gesteigerte Wahrnehmung der CKD seitens der Patienten, als auch eine häufigere Erwähnung von CKD im Arztbrief mit zunehmendem Schweregrad der CKD assoziiert.

### **4.1. Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz**

Laut der deutschen Gesellschaft für Nephrologie leiden in Europa etwa 10% der Bevölkerung an einer CKD. Es hat sich gezeigt, dass anders als bisher angenommen, die CKD-Prävalenz in Europa deutlich variiert. 2015 lag die CKD Prävalenz (Stadium 1-5) in Norwegen bei 3,3%. In Norddeutschland lag sie hingegen bei 17,3%[97].

Für die Evaluation der Nierenfunktion in Studien hat sich die eGFR mit dem ‚cut-off‘  $<60$  ml/min, also CKD-Stadium 3-5, durchgesetzt[55, 98]. Für eine korrekte Beurteilung der Nierenfunktion im Stadium 1 und 2 sind zusätzlich zur eGFR weitere diagnostische Mittel, wie zum Beispiel Proteinurie, bildgebende Verfahren und/oder Histologie, notwendig. Ohne einen konkreten Nachweis einer Nierenschädigung kann in diesen Stadien anhand der eGFR nicht die Diagnose CKD gestellt werden. Daher ist keine definitive Aussage zur Nierenfunktion dieser Patienten möglich[44].

Einen besseren Vergleich ermöglicht daher die Beurteilung der CKD-Stadien 3-5. Hierbei konnten ebenfalls große Unterschiede in Europa festgestellt werden. In

Norddeutschland zeigte sich eine deutlich erhöhte Prävalenz mit 5,9%, zum Beispiel im Vergleich zu Zentral-Italien mit 1,0%[97].

Eine aktuelle Analyse aus der DEGS-Studie aus dem Jahr 2016 ermöglicht zum ersten Mal eine detaillierte quantitative Abschätzung der CKD in Deutschland. Hierbei zeigte sich eine deutliche Altersassoziation: Während die CKD-Prävalenz bei unter 50-jährigen gering ist, leidet etwa jeder 8. zwischen dem 70.-79. Lebensjahr an einer CKD. Als weitere wichtige Prädiktoren der CKD erwiesen sich hierbei die arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus[98]. In der Berlin-Initiative-Studie lag die CKD-Prävalenz im Altersbereich  $\geq 80$  sogar bei 46,6%[99].

In der aktuellen Untersuchung an der Studienkohorte von EA IV wurde die Prävalenz von CKD bei Patienten mit KHK untersucht. Gemäß der KDIGO-Stadieneinteilung lag bei einem Viertel (25%) der Studienteilnehmer ein CKD Stadium  $\geq 3a$  vor. 58% der Patienten befanden sich im CKD-Stadium 2.

In einer vergleichbaren Studie in den USA, zur Untersuchung Kardio-Vaskulärer-Risikofaktoren (CVRF) bei CKD-Patienten, zeigte sich eine Gesamtprävalenz von CKD mit 10,2% (eGFR<60ml/min), davon litten 19,2% unter einer bereits diagnostizierten KHK[38].

Die bisherige Einteilung der CKD basiert auf der eGFR. Die Beurteilung der Proteinurie stellt eine einfache und nichtinvasive diagnostische Möglichkeit dar, die CKD-Einteilung zu ergänzen. Der Albumin-Kreatinin-Quotient der CKD-Gruppe war mehr als doppelt so hoch als bei der Gruppe ohne CKD. 11% der Studienteilnehmer in unserer Studie mit einer eGFR >60 ml/min (CKD-Stadium G1/G2) wiesen am Tag der Untersuchung einen ACR von mehr als 30mg/g auf und wurden anhand der eGFR nicht als CKD-Patienten eingestuft. 13 dieser 58 Patienten befanden sich im Stadium A3 (ACR>300mg/g). Es zeigt sich, insbesondere Patienten mit gering eingeschränkter eGFR (G1/G2), können stark pathologische ACR-Werte aufweisen.

ACR als diagnostisches Werkzeug ermöglicht nicht nur eine frühzeitige Diagnose der CKD[100], sondern ist ein prognostischer Faktor für die kardiovaskuläre-, als auch für die Gesamtmortalität[101, 102]. Außerdem ist die Albuminurie mit einer rascheren Progression der CKD assoziiert[103].

Matsushita et al. haben im Rahmen einer Metaanalyse darstellen können, dass ein ACR > 10mg/g einen unabhängigen generellen Prognosefaktor für die Mortalität darstellt[104].

Patienten mit einer deutlichen Proteinurie und einer eGFR > 60 ml/min, können schwerere Verläufe aufweisen als Patienten ohne Proteinurie und reduzierter eGFR. Eine schwere Proteinurie ist mit einem schlechteren klinischen Verlauf nach Herzinfarkt assoziiert und steigert die Gesamtmortalität[105].

Demensprechend ist es sinnvoll, zur Diagnosestellung einer CKD sowohl die eGFR als auch die Proteinurie zu bestimmen. Dieses Vorgehen wird auch von den KDIGO-Leitlinien empfohlen[44].

Zusammenfassend ist die CKD ein häufiges Krankheitsbild im Alter als auch bei koronarer Herzerkrankung. Neben der eGFR stellt die Proteinurie ein wichtiges diagnostisches Werkzeug dar. Nichtsdestotrotz ist gerade bei Formen der CKD mit leicht reduzierter eGFR die Proteinurie ein oftmals unterschätztes und übersehenes Problem.

#### **4.2. Akutes Nierenversagen bei chronischer Niereninsuffizienz**

Das AKI stellt sowohl ein gravierendes gesundheitliches Problem dar, als auch eine große wirtschaftliche Belastung für das Gesundheitssystem. In den USA werden die jährlichen Kosten auf etwa 10 Milliarden Dollar geschätzt, mit einem großen Anteil für die Dialysetherapie von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz[106].

Das AKI und die CKD erhöhen das gegenseitige Risiko und beeinflussen den jeweiligen Krankheitsverlauf negativ: CKD ist sowohl mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert als auch mit einem gesteigerten Risiko für ein AKI. Patienten im CKD-Stadium 3 haben ein bis zu 3-fach erhöhtes Risiko ein AKI zu erleiden[107]. Dies konnten wir in unseren Untersuchungen nicht nachvollziehen: Von den 84 Studienteilnehmern, die während dem Indexaufenthalt ein AKI erlitten, wiesen 60 Patienten am Tag der Studienuntersuchung ein CKD-Stadium 1, 22 ein CKD-Stadium 2 und 2 ein CKD-Stadium 3a auf.

Andererseits stellt das AKI einen wichtigen prognostischen Faktor für CKD-Patienten dar. Es steigert das Risiko der terminalen Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit, und erhöht die Gesamtmortalität der Patienten[108]. Ein deutlich erhöhtes Risiko für

das Auftreten einer CKD ist auch für Patienten nachgewiesen, die sich augenscheinlich anhand von Laborparametern vollständig von einem AKI erholt haben [91, 109].

Bei circa 18% der Studienteilnehmer wurde während des Indexaufenthalts ein AKI festgestellt. Der Großteil dieser Patienten wies am Tag der Aufnahme nur eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion auf. Da aber bereits leichte Kreatininveränderungen prognostisch ungünstig sind, stellen die AKI-Diagnose selbst und die weitere Behandlung einen wesentlichen Baustein zur Reduktion der Progression und der Prävalenz von CKD dar.

### **4.3. Zusammenhang zwischen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und chronischer Niereninsuffizienz**

#### **4.3.1. Diabetes**

Diabetes ist ein stark zunehmendes, internationales Gesundheitsproblem und betrifft weltweit ungefähr 366 Millionen Menschen[110]. Es ist eine komplexe und chronische Erkrankung, die systemisch eine Vielzahl von Organen betrifft. Patienten benötigen eine kontinuierliche medizinische Betreuung sowie ein großes Maß an Selbstmanagement um Komplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen und CKD zu verhindern[111].

Laut der deutschen Gesellschaft für Nephrologie entwickeln circa 20-40% aller Diabetiker im Laufe ihrer Erkrankung eine Nierenschädigung. Aktuell sind etwa 40% der dialysepflichtigen Patienten Diabetiker[112].

Diabetes Mellitus stellt nicht nur eine der Hauptursachen für CKD dar, sondern erhöht das Risiko der terminalen Niereninsuffizienz bei CKD-Patienten[41, 113]. Diabetes ist weltweit die häufigste Ursache für die terminale Niereninsuffizienz[113].

Eine Reduktion der eGFR in Kombination mit Proteinurie stellt einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre, aber auch für renale Ereignisse dar[114].

Diabetes Mellitus hat einen vergleichbaren Einfluss auf die Mortalität und Morbidität wie ein frisch aufgetretenes akutes Koronarsyndrom. Es besteht eine enge Korrelation zwischen schlechtem Langzeitergebnis nach koronarer Ischämie und Diabetes. Daher sind therapeutische Langzeitstrategien von großer Bedeutung für die Sekundärprävention[115]. Durch intensive, multifaktorielle Therapie von

kardiovaskulären Risikofaktoren konnte gezeigt werden, dass sowohl makro-, also auch mikrovaskuläre Erkrankungen bei Diabetes Typ 2 gesenkt werden können[116].

In der Würzburger Studienkohorte zeigte sich nicht nur eine erhöhte Prävalenz an Diabetes mit 38,6%, sondern ein signifikanter Zusammenhang mit CKD: 53% der Patienten mit CKD wiesen am Tag der Untersuchung einen Diabetes auf. In der Gruppe mit normaler Nierenfunktion war es ein deutlich geringerer Anteil von 34%.

Bachorzewska-Gajewska et al. haben in Polen eine vergleichbare Studie durchgeführt. Hierbei zeigte sich eine CKD-Prävalenz von 77% bei Diabetikern die sich eine PTCA unterzogen haben. Eine mögliche Erklärung für die Reduktion der eGFR bei Diabetikern mit KHK, könnte die nicht unwesentliche zusätzliche Belastung der Niere durch das Kontrastmittel im Rahmen einer PTCA sein[88, 117]. Patienten mit eingeschränkter GFR und/oder erhöhten Kreatininwerten weisen eine höhere Rate an kontrastmittelinduziertem AKI auf, als Patienten mit normaler Nierenfunktion[118]. Sowohl die Kurzzeit- als auch die Langzeitprognose wird durch ein Kontrastmittel induziertes AKI verschlechtert und steigert sowohl die Komplikationsrate als auch die Mortalität[88]. Weitere Studien werden allerdings noch benötigt, um die langfristige Auswirkung von Kontrastmittel auf die Nierenfunktion, z.B. im Rahmen einer PTCA bei Diabetikern zu untersuchen.

Eine korrekte und vor allem frühzeitige Diagnosestellung eines Diabetes Mellitus ist für Patienten essentiell, jedoch besteht hier noch ein deutliches Verbesserungspotential: beispielsweise werden Diabetiker in Ost- und Zentraleuropa nur von rund der Hälfte aller Ärzte nach internationalen Leitlinien behandelt [119, 120].

Ein Schwerpunkt der gesamten EAVI-Studie lag auf der Diagnose von Glukosestoffwechselstörungen. Bei der Würzburger Studienkohorte wurde bei 35% der KHK-Patienten am Tag des Studienbesuchs ein Diabetes neu diagnostiziert, auf europäischer Ebene lag diese Zahl bei 29%.[121]. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert und deutet darauf hin, dass besonders bei kardiovaskulären Risikopatienten bessere und routinierte Diagnostik, aber auch Aufklärung (der Ärzte) hinsichtlich Glukosestoffwechselstörungen benötigt wird.

### **4.3.2. Rauchen**

Obwohl seit langer Zeit bekannt ist, dass Nikotinabstinenz die Mortalität und das kardiovaskuläre Risiko erheblich senkt, zeigt sich ein hoher Prozentsatz an aktiven Rauchern in dieser Studie[18]. Laut des Drogen- und Suchtberichts 2015 der Bundesregierung Deutschlands rauchen aktuell 24,5% der Bevölkerung. Mit einem Anteil an 10,4% aktiver Raucher ist die Häufigkeit des Rauchens in EAIV somit niedriger als in der Gesamtbevölkerung.

Interessanterweise haben prozentual gesehen deutlich weniger Patienten mit einer CKD geraucht, im Vergleich zur Gruppe mit einer normalen Nierenfunktion (4,5% vs 12,4%). Da etwa 40% der CKD-Patienten von ihrer Nierenerkrankung wussten, besteht die Möglichkeit, dass dieses Bewusstsein einen positiven Einfluss auf den Nikotinverzicht hat. Schon in anderen Studien mit chronisch kranken Patienten konnte gezeigt werden, dass Patientenschulungen die Nikotinabstinenz fördern[122]. Um den Zusammenhang von CKD-Awareness und Nikotinabstinenz zu untersuchen, sind weitere Studien notwendig.

### **4.3.3. Hypertonie**

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hypertonie sollte der Blutdruck aller Hypertoniker und Patienten nach Apoplex oder Herzinfarkt auf <140/90mmHG gesenkt werden. Somit liegt der mediane Blutdruck dieser Kohorte mit 133/80mmHg im Zielbereich. Dabei ist aber zu bedenken, dass ein Großteil der Studienteilnehmer an einer Niereninsuffizienz leidet und für diese Patienten sollten Werte nicht höher als 130/80mmHg bzw. bei ausgeprägter Proteinurie nicht höher als 125/75mmHg angestrebt werden[123]. Trotz der deutlich erhöhten Einnahme antihypertensiv wirkenden Medikamenten in der CKD-Gruppe, zeigt sich hier ein höherer systolischer Blutdruck als in der Gruppe ohne Nierenfunktionseinschränkung. Nach der AWMF Einteilung der Hypertonie zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen der CKD-Gruppe und der Gruppe mit normaler Nierenfunktion. Insgesamt befanden sich 26,5% in Grad 1, 11,6% in Grad 2 und 2,2% in Grad 3 der Hypertonie.

Hypertonie ist eines der wichtigsten Risikofaktoren für die CKD und ermöglicht bei adäquater Therapie eine Reduktion der Progression[124].

#### **4.3.4. Hypercholesterinämie**

Leitlinien empfehlen eine cholesterinsenkende medikamentöse Therapie um die Mortalität und Morbidität bei KHK Patienten zu reduzieren[8]. In den Studien EA I – III konnte eine Zunahme der Statintherapie und eine damit verbundene Cholesterinsenkung festgestellt werden[22].

In der Würzburger-Studienkohorte lag der mediane Cholesterinwert bei 4,5mmol/L (174mg/dl) und der LDL-Wert bei 2,5mmol/l (97mg/dl). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen CKD- und Nicht-CKD Patienten festgestellt werden. Auf europäischer Ebene haben in EAIV 19,3% das empfohlene Therapieziel erreicht. Lediglich 37,6% haben eine ausreichende Statindosierung nach Entlassung erhalten und bei etwa 10% wurde die Therapie sogar unterbrochen[125].

Nach den Leitlinien der deutschen und europäischen Gesellschaft für Kardiologie sollte nach einem akuten Koronarsyndrom der LDL-Wert auf <1,8mmol/l (<70mg/dl) gesenkt werden. Somit wurde dieses Ziel sowohl in der gesamten Studienpopulation von EAIV, als auch in der Würzburger Hochrisikogruppe der nierenerkrankten KHK-Patienten (noch) nicht erreicht.

#### **4.3.5. Übergewicht**

Übergewicht und Adipositas stellen einen relevanten Risikofaktor sowohl für koronare Ereignisse[126], als auch für die Entstehung und Progression der CKD dar[127]. Kontrollierter Gewichtsverlust bei übergewichtigen Patienten reduziert nicht nur das direkte kardiovaskuläre Risiko, sondern verbessert auch die Werte bei Hypertonie, Hyperglykämie und Hyperlipidämie[128], welche wiederum essentielle Risikofaktoren für die CKD darstellen[129]. Daher sollte die Gewichtsreduktion übergewichtiger Patienten ein fester Bestandteil der Primär- und auch der Sekundärprävention sein, auch bei KHK-Patienten mit CKD.

Mit einem durchschnittlichen BMI von 29,0 kg/m<sup>2</sup> und insgesamt 48% übergewichtigen und 37% Adipositas, wurde dieses Ziel nicht erreicht. In der CKD-Gruppe lag der BMI sogar etwas höher, mit einem prozentual höheren Anteil an adipösen Patienten (44,4% vs. 34,7%). Der durchschnittliche BMI entspricht laut WHO-Definition Präadipositas, mit einem gering erhöhten Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts[130].

Insbesondere zu Übergewicht, welches die Entwicklung von Hypertonie und Hyperglykämie fördert, welche wiederum als gemeinsame Endstrecke in der CKD enden, ist die Forschung noch nicht abgeschlossen. Weitere Studien, um gezielte Strategien zu entwickeln um diesen Krankheitsmechanismus frühzeitig zu unterbinden, erscheinen sinnvoll[131].

#### **4.3.6. Körperliche Betätigung**

In direktem Zusammenhang mit Gewichtsreduktion stehen die körperliche Bewegung und andere Lebensstil verändernde Maßnahmen. Es wird empfohlen, dass sich sowohl Kinder als auch Erwachsene jeden Tag mindestens 30 Minuten moderat bis intensiv sportlich betätigen. Patienten mit bereits bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen sollten an speziellen Herzsportgruppen teilnehmen[132]. Studien zeigen, dass regelmäßiger adäquater Sport die kardiovaskuläre Mortalität von Übergewichtigen reduziert[133].

Der Einfluss von körperlicher Betätigung auf die Nierenfunktion ist noch umstritten. So konnte in einem Zeitraum von 5-15 Jahren keine wesentliche Verschlechterung der Nierenfunktion durch sportliche Inaktivität festgestellt werden[134]. Andererseits konnte gezeigt werden, dass bei bereits bestehender CKD, eine hohe sportliche Aktivität mit einem verlangsamten Verlust der eGFR assoziiert ist[135].

In der vorliegenden Studie wurden die Probanden im Interview mit einem standardisierten Fragebogen über ihre körperliche Aktivität befragt. Lediglich 7,3% gaben an, sich nicht regelmäßig körperlich zu betätigen. Auffallend war, dass prozentual etwa doppelt so viel CKD-Patienten keinen Sport trieben im Vergleich zur Gruppe ohne CKD. Außerdem haben sich deutlich mehr Patienten mit normaler Nierenfunktion mehrfach pro Woche stark körperlich belastet. Eine mögliche Erklärung für eine reduzierte Belastbarkeit der CKD-Patienten könnten unter anderem an einer renalen Anämie, urämischer Myo- und Polyneuropathien oder auch an Wasser-Elektrolytstörungen liegen[136, 137].

Laut der Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR) wird es CKD-Patienten empfohlen, unter Berücksichtigung ihrer Belastbarkeit, basierend auf dem renalen- und kardiovaskulären Gesundheitszustand, in kardiologische Rehabilitationsprogramme integriert zu werden.

Dergleichen empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationssport für chronisch Nierenkranke ein regelmäßiges Training für CKD-Patienten, sowohl in frühen CKD-Stadien als auch für Dialysepatienten und Nierentransplantierte. Es verbessert nicht nur das Herz-Kreislaufsystem[138] sondern steigert die Lebensqualität und die alltägliche Selbstständigkeit[139].

#### **4.4. Chronische Niereninsuffizienz als kardiovaskulärer Risikofaktor**

Kardiovaskuläre Erkrankungen und CKD teilen sich viele krankheitsverursachende Mechanismen. Voraussetzung für eine optimale Therapie von CKD-Patienten ist das Verständnis über die renokardiale Pathophysiologie[140].

Erhöhte Kreatininwerte bei älteren Patienten weisen eine deutlich erhöhte Inzidenz an kardiovaskulären Events und eine erhöhte Mortalität auf. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen erhöhten Kreatininwerten und der kardiovaskulären Mortalität. Somit hat das Serumkreatinin eine ähnliche klinische Bedeutung wie andere Risikofaktoren, zum Beispiel wie Diabetes und Rauchen. Das steigende Mortalitätsrisiko beginnt schon bei leicht erhöhten Kreatininwerten[31, 141]. Infolgedessen ist es für den Therapieerfolg von extremer Wichtigkeit, diese große Anzahl an Patienten mit einer bereits manifesten CKD herauszufiltern und adäquat zu therapieren.

Insgesamt 25% der Studienteilnehmer mit bestehender KHK litten am Tag des Studienbesuchs an einer CKD. Insbesondere ein fortgeschrittenes Alter und das Vorhandensein von Diabetes stellten einen Prädiktor für eine CKD dar.

Eine andere Studie deutet darauf hin, dass weitere Faktoren wie niedriges Serumalbumin und der Schweregrad abgelaufener AKI den Krankheitsverlauf bei KHK negativ beeinflussen[142].

Aufgrund der prognostischen Relevanz schon leicht erhöhter Kreatininwerte bei KHK-Patienten sind intensive und routinierte Diagnoseverfahren für diese Patientengruppe notwendig. Gleichermäßen profitieren CKD Patienten davon, wenn die Progression der KHK im Verlauf reduziert werden kann.

#### **4.5. Sekundärprävention in EUROASPIRE-IV**

Die europäische Entwicklung der Sekundärprävention von KHK-Patienten wurde von Kotseva et al. ausführlich beschrieben. Ein Mindestzeitraum von 6 Monaten nach dem koronaren Ereignis galt nach Angaben der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie als ausreichend um die Sekundärprävention von KHK Patienten zu untersuchen.

Mit einem durchschnittlichen BMI von 29 kg/m<sup>2</sup>, einem prozentualen Anteil von 10,4% aktiven Rauchern und einer Diabetesrate von 38,6%, stellt die Würzburger Studienkohorte eine Hochrisikopopulation dar. Es zeigt sich eine unzureichende Wahrnehmung und Umsetzung der für die Sekundärprävention wichtigen Verhaltensänderungen bei bestehender koronarer Herzerkrankung.

Dass dabei die Reduktion im Nikotinkonsum einen eklatanten Unterschied bei der Reduktion der Mortalität hervorruft, wurde in einer internationalen Studie gezeigt. Dadurch ging die Herzinfarkt mortalität durchschnittlich um 2-3% zurück[143]. Auf europäischer Ebene rauchen 16% der KHK Patient[23]. Diese Daten zeigen, wie notwendig neue Rauchentwöhnungsprogramme für die Primär- als auch Sekundärprävention von KHK Patienten sind.

Mit der Vermittlung von Leitlinien konnte eine verbesserte Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren durch Allgemeinmediziner und Internisten in Deutschland demonstriert werden. Dennoch werden immer noch viele KHK-Patienten nicht entsprechend der evidenzbasierten Leitlinien behandelt. Eine Studie im Raum Münster zeigte 2002/2003, dass fast einem Drittel der niedergelassenen Ärzte die aktuellen Leitlinien zur Sekundärprävention von KHK-Patienten nicht bekannt sind. Daher spielt die Vermittlung von Leitlinien an Dienstleister des Gesundheitswesens eine große Rolle für eine adäquate Behandlung sekundärpräventiver Patienten[144].

KHK-Patienten brauchen eine systematische, umfassende und multidisziplinäre Betreuung, die sich auf Lebensstilveränderungen wie Übergewicht und Rauchen, sowie eine optimale Therapie von Diabetes, Hypertonie und Hyperlipidämie konzentriert[145].

## **4.6. Awareness**

Awareness, Bewusstsein und Wahrnehmung, von CKD und kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, und Diabetes spielen eine große Rolle für das Gesundheitssystem in Deutschland. Evidenzbasierende Leitlinien können nur erfolgreich und effektiv sein, solange Patienten über ihre eigene Erkrankung adäquate Informationen besitzen und die entsprechende Compliance gegeben ist. Ebenso wichtig sind die Awareness seitens der Ärzte und die regelrechte Informationsvermittlung in Form von Arztbriefen und Arzt-Patienten-Gesprächen.

## **4.7. Patienten-Awareness der Chronischen Nierenerkrankung**

Je besser die Patientenaufklärung ist, desto erfolgreicher kann die Therapie sein. Aus einem verbesserten Wissensstand resultieren unter anderem ein gesteigertes Selbstmanagement und eine bessere Medikamenteneinnahme. Diese Hypothese hat sich nicht nur bei nephrologischen Patienten bewahrheitet[61], sondern zum Beispiel auch bei Diabetikern[146] oder anderen Erkrankungen[147]. Es wurde gezeigt, dass beispielsweise Patientenschulungen bei Diabetikern mit einer Reduktion des HbA1c-Wertes assoziiert sind[146].

Insbesondere bei nephrologischen Patienten spielt das therapeutische Selbstmanagement eine wesentliche Rolle. CKD-Patienten sollten sich unter anderem im Alltag an die empfohlene Medikamenteneinnahme halten[65, 148], und gleichzeitig nephrotoxische Medikamente meiden[149] und wichtige Ernährungsvorgaben berücksichtigen[150]. Dieses Verhalten setzt ein hohes Maß an Verständnis und Wissen über die Erkrankung voraus, weshalb man davon ausgehen kann, dass sowohl Awareness als auch krankheits- und therapiebezogene Informationen mit einem besseren Therapieerfolg assoziiert sind[151, 152].

So ist eine reduzierte Awareness über chronische Komorbiditäten bei CKD-Patienten möglicherweise mit einem reduzierten Verständnis assoziiert. Insbesondere ältere Menschen und Patienten mit chronischen Erkrankungen haben weniger Wissen zu ihrem Gesundheitszustand. Durch eine lückenhafte Informationsvermittlung von Arzt zu Patient kommt es zu einer mangelhaften Patientenawareness. Es resultiert aus einem

mangelhaften Wissen über Komorbiditäten wie beispielsweise KHK eine erhöhte Mortalität[153].

Die Awareness der CKD wurde intensiv in dieser Studie untersucht. Die Prävalenz der CKD lag bei 25%, allerdings wusste nur rund die Hälfte dieser Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion über ihre Erkrankung Bescheid.

In der vorliegenden Arbeit wurde die subjektive Wahrnehmung, also die CKD-Awareness der Patienten untersucht. Die Studienteilnehmer wurden befragt, ob sie jemals von einem Arzt über ihre Nierenfunktion aufgeklärt wurden. Wenn diese Frage mit Ja beantwortet wurde, dann folgten weitere Fragen über behandelnde Ärzte, Überweisungen und Therapien (siehe Anhang). Somit lag der Schwerpunkt auf dem Patientenbewusstsein, vermittelt über die Arzt-Patienteninteraktionen.

Devins et al. haben in Kanada für die Untersuchung des objektiven Wissens über CKD den standardisierten Fragebogen „Kidney Disease Questionnaire“ entwickelt. Es wurde untersucht, was die Patienten tatsächlich über ihre Erkrankung wissen. Der Fragebogen ermöglicht eine zuverlässige Einstufung des Patientenwissens in unterschiedlichen Levels. Im Rahmen von 26 Fragen wurde sowohl das physiologische, pathophysiologische, als auch das therapeutische Verständnis der Patienten erfragt[154, 155].

Die Unterschiede zwischen diesen beiden Herangehensweisen wurden schon in anderen Themengebieten beschrieben[156]. Awareness beeinflusst das objektive Wissen positiv. Der jeweilige Einfluss von subjektivem und objektivem Wissen auf den Therapieerfolg ist jedoch noch unklar und benötigt weitere Studien[56]. Eine mögliche Hypothese wäre, dass Awareness den objektiven Wissensstand der Patienten positiv beeinflusst und damit die Compliance und das Selbstmanagement fördert.

Die aktuelle Studienlage über die Determinanten der CKD-Awareness ist noch nicht endgültig geklärt und zum Teil sogar widersprüchlich: Nickolas et al. kamen zu dem Ergebnis, dass besonders Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen, wie zum Beispiel Männer und Hypertoniker, oftmals ein reduziertes Bewusstsein für CKD zeigen[52]. Die National Health and Nutrition Examination Studie wiederum ergab, dass Frauen deutlich weniger über ihre eingeschränkte Nierenfunktion wissen[157].

Weitere mögliche Einflussfaktoren auf die Awareness, wie regelmäßiger Besuch des Hausarztes, wurden in EAIV nicht untersucht. Studien in Nordamerika deuten darauf hin, dass regelmäßige Untersuchungen die Awareness steigern, aber noch nicht ausreichend verbessern[158]. Unterschiede in der Krankenversicherung in den USA konnten keine Erklärung für die niedrige Awareness von CKD in der Bevölkerung liefern[159].

Es deutet schlussendlich daraufhin, dass weder Risikofaktoren, noch Ausbildung oder regelmäßige Arztbesuche einen deutlichen und konsistenten Einfluss auf die Awareness haben[55]. Sozialschicht und Geschlecht konnten ebenfalls nicht eindeutig mit dem Bekanntsein der CKD in Zusammenhang gebracht werden[98].

Eine 2014 veröffentlichte kanadische Studie zeigte eine Prävalenz der CKD von 4% in der Normalbevölkerung, von diesen Patienten wussten allerdings lediglich 8% über ihre eingeschränkte Nierenfunktion Bescheid[55]. Im Vergleich zu den Ergebnissen aus EAIV liegt hier die Awareness deutlich niedriger. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Studien ist, dass es sich in EAIV um kardiologische Patienten mit einer bereits bestehenden koronaren Herzerkrankung handelt. Somit hat man einen direkten Vergleich zwischen einer KHK-Population, die ein höheres Risiko für eine CKD aufweist und in der Regel häufiger vom Hausarzt oder Kardiologen gesehen wird, zur Normalbevölkerung mit deutlich niedriger CKD-Prävalenz und dementsprechend auch geringerer Awareness.

Somit liegt der Verdacht nahe, dass die Awareness der CKD mit dem Krankheitsgrad der Patienten zunimmt. Einerseits durch die beträchtliche Multimorbidität der KHK-Patienten ist der Anteil an Patienten die sich ihrer CKD bewusst sind höher als in der Allgemeinbevölkerung. Andererseits zeigen die in Würzburg erhobenen Daten, dass die Awareness zunimmt, je fortgeschrittener die Nierenerkrankung ist.

Eine 2016 veröffentlichte Studie erlaubt zudem den Vergleich der Awareness in Deutschland zwischen der EAIV Studienkohorte und der Allgemeinbevölkerung, die im Rahmen der DEGS-Studie untersucht wurde. Girndt et al. beschreiben eine Awareness von 28%, von denen 2/3 der Patienten bezüglich ihrer Nierenfunktionseinschränkung ärztlich behandelt wurden, bei einer CKD-Gesamtprävalenz von 2,3%[98]. Eine mögliche Erklärung für die erhöhte CKD-Prävalenz in Kanada mit deutlich niedriger

Awareness könnte das erhöhte durchschnittliche Alter in der kanadischen Studienkohorte sein (47 vs. 54 Jahre).

Obwohl die Awareness in der EA-Studienpopulation höher war als in vergleichbaren Studien in der Normalbevölkerung, ist die Gesamtawareness von 42,7% immer noch auffallend niedrig und nicht zufriedenstellend, nachdem mehr als die Hälfte der Patienten sich ihrer Nierenfunktionseinschränkung nicht bewusst waren. Der größte Anteil an Patienten mit CKD hatte eine moderate Reduktion der eGFR. 124 von 134 Patienten mit einer eGFR <60ml/min hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung ein CKD-Stadium 3a/b, bei einer Awareness von unter 40%.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass KHK-Patienten eine deutlich erhöhte Prävalenz von CKD aufweisen, und der Schweregrad der CKD als Determinante für die Awareness gedeutet werden kann.

Es ist von klinischer Relevanz, das Defizit an Awareness bei diesen Patienten darzustellen, um in Zukunft Strategien zu entwickeln, kardiovaskuläre Risikopatienten in frühen CKD-Stadien zu identifizieren und entsprechend interdisziplinär zu therapieren. Der Fokus dieser Dissertation liegt hierbei nicht auf den Patienten mit fortgeschrittener CKD, sondern auf der großen Zahl an KHK-Patienten mit bereits bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren und einer leichten bis moderaten Niereninsuffizienz.

In letzter Zeit hat es Fortschritte in Schulungs- und Aufklärungsprogramme gegeben, um die Awareness, das Verständnis und die Selbstfürsorge der Patienten zu verbessern[160]. Gesundheitsorganisationen wie das National Heart, Lung, and Blood Institut, Healthy People und die Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Initiative arbeiten ständig an neuen Kampagnen um die Wichtigkeit der CKD zur Geltung zu bringen. Die Awareness stellt weiterhin ein großes Hindernis für eine erfolgreiche Therapie von CKD und KHK dar. Aufklärungsinterventionen benötigen ein großes Spektrum an speziell ausgebildetem Personal wie Ärzte, medizinische Fachangestellte und Ernährungsberater. Um Ziele, wie die Reduktion der Prävalenz von CKD, das zukünftige Vermeiden von Komplikationen wie Behinderungen und Tod, aber auch um niedrigere Kosten für das Gesundheitssystem zu erreichen, muss in die Aufklärung hinsichtlich der Nierenfunktionseinschränkung investiert werden.

#### 4.8. Die Rolle des Arztes

Der Arzt spielt eine zentrale Rolle für die Informationsvermittlung und die Awareness des Patienten. Eine mangelnde Awareness hinsichtlich Nierenfunktionseinschränkungen von Seiten des Arztes hat zur Folge, dass Patienten nicht richtig diagnostiziert, aufgeklärt und therapiert werden. In der Onkologie und medizinischen Psychologie wird seit geraumer Zeit die Informationsvermittlung in Arztpatientengesprächen untersucht. Studien verweisen auf eine unzureichende Vermittlung von Diagnosen, Therapieplanungen und Prognosen[161].

Heutzutage wird bei der Bestimmung des Kreatininwertes auf fast jedem Laborausdruck die eGFR erwähnt, da die Nierenfunktion allein anhand des Kreatininwertes nicht ausreichend beurteilt werden kann. Eine eGFR < 60 ml/min hat sich in der wissenschaftlichen Literatur als auch in den aktuellen Leitlinien als Nierenfunktionseinschränkung durchgesetzt[44]. Dem behandelnden Klinikarzt ist es also leicht gemacht, die Nierenfunktion zum Beispiel anhand des Aufnahmelabors oder vor Kontrastmitteluntersuchungen beispielsweise PTCA zu beurteilen. Allerdings obliegt es dem Arzt, ob er mit der Erwähnung der Nierenfunktion im Entlassungsbrief die Informierung der weiterbehandelnden Ärzte als notwendig erachtet.

Im Entlassungsbrief wurde bei weniger als der Hälfte der Patienten mit CKD die eingeschränkte Nierenfunktion oder das AKI vermerkt. Zum Zeitpunkt der Entlassung hatten 79 Patienten eine reduzierte Nierenfunktion (eGFR <60ml/min), jedoch wurde nur bei 34 Patienten eine CKD im Entlassungsbrief erwähnt. Bei nur 10% der 82 Patienten aus CKD-Stadium I und II, die laut KDIGO-Leitlinien während des stationären Aufenthaltes ein AKI entwickelt haben, wurde eine Nierenerkrankung im Arztbrief vermerkt.

Da diese Patienten ein zukünftig erhöhtes Risiko für eine CKD haben, benötigen sie eine intensive Weiterbetreuung[91, 109]. Diese Fürsorge kann weder von Seiten des Patienten noch von Seiten der weiterbehandelnden Ärzte gewährleistet werden, wenn die Information hinsichtlich CKD und/oder AKI nur unvollständig vermittelt wird. Auch Patienten nach intensivmedizinischer Betreuung bei AKI werden nicht ausreichend von Nephrologen nachkontrolliert und kommen dadurch in die Gefahr eine CKD zu entwickeln[162].

Die Daten der vorliegenden Studie bringen ein deutliches Defizit in der Wahrnehmung, beziehungsweise in der Informationsvermittlung von Nierenkrankheiten von Seiten der Klinikärzte zum Ausdruck. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Dokumentation auffälliger Nierenwerte lückenhaft ist und nur unzureichend in schriftlicher Form erfolgt. Als mögliche Konsequenz werden Patienten, die eine facharztspezifische Betreuung benötigen, nicht in angemessener Zahl zum Nephrologen geschickt. Nur 6% aus Stadium IIIa und 21% aus Stadium IIIb wurden von Nephrologen behandelt. Aus Stadium IV wurden fast 30% der Patienten nicht zu einem Spezialisten geschickt. Andererseits muss berücksichtigt werden, dass die hausärztliche und kardiologische Betreuung in Deutschland einem hohen Standard entspricht. Das könnte eine mögliche Erklärung für eingeschränkte Weiterleitung an Nephrologen sein. Studien deuten darauf hin, dass für die mangelhafte Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei CKD Patienten womöglich eine unzureichende Kommunikation zwischen den behandelnden Ärzten, beispielsweise Hausärzten, Nephrologen und Stationsärzten eine wesentliche Rolle spielt[163].

Eine rechtzeitige Überweisung zum Nephrologen kann sowohl die Mortalität als auch die Hospitalisierungsrate senken[164]. Strenger eingestellte Blutdruckwerte, rechtzeitige Behandlung der renalen Anämie als auch Korrektur metabolischer Entgleisungen und CKD-spezifische Ernährungsberatungen sind mögliche Ansatzpunkte, um die verbesserte Prognose bei frühzeitiger Überweisung zum Nephrologen zu erklären[165]. Die frühzeitige und geplante Vorbereitung des Patienten für die terminale Niereninsuffizienz im Rahmen einer Dialysetherapie stellt einen weiteren wichtigen Faktor dar, weshalb die nephrologische Anbindung gegenüber der allgemein-internistischen Betreuung von Vorteil ist[166]. Somit können notfallmäßige Behandlungen wie zum Beispiel Dialysen bei hydropischer Dekompensation reduziert werden und Patienten rechtzeitig auf eine Transplantation vorbereitet werden[167].

Eine erfolgreiche Informationsvermittlung zwischen Arzt-Patient und behandelnden Ärzten ist somit ein zentraler Baustein für eine effektive Therapie. Eine fehlerhafte Patientenaufklärung kann zu Verwirrung und Verunsicherung führen und somit die Compliance und den Therapieerfolg negativ beeinflussen[168]. Es hat sich gezeigt, dass besser aufgeklärte Patienten mit gesteigerter Compliance und Selbstmanagement

assoziiert sind, was beispielsweise zu einem besser eingestellten Blutdruck führen kann[151].

Sowohl die ärztliche Awareness der CKD als auch diejenige von Seiten des Patienten ist für eine korrekte Medikation essentiell. Eine Vielzahl von Medikamenten, wie zum Beispiel Antidiabetika[169], Analgetika[149] oder auch Antibiotika[170] müssen im Rahmen der Dosierung an die Nierenfunktion angepasst oder vollständig gemieden werden. Zusätzlich sollten aber auch Patienten für den Erwerb von nicht-rezeptpflichtigen Medikamenten geschult werden, um beispielsweise eine weitere Reduktion der Nierenfunktion durch nephrotoxische Substanzen vorzubeugen[171].

Abgesehen von der routinierten hausärztlichen Betreuung, ist es für die Zukunft wünschenswert, wenn Richtlinien entwickelt werden, wann Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion zum Facharzt/Nephrologen weitergeschickt werden sollten. In Ansätzen ist das in einer 2014 erschienene Studie beschrieben worden, mit der Empfehlung, die Patienten ab CKD-Stadium IIIb an einen Nephrologen weiterzuleiten, da ab diesem Level die Mortalität und die Rate an terminalem Nierenversagen deutlich zunimmt[172].

Konsequenterweise sollte sich auch die Kommunikation zwischen stationär behandelnden Ärzten, ambulant weiterbehandelnden Allgemeinmediziner, Kardiologen und Diabetologen und auch Nephrologen verbessern. Der Arztbrief stellt hierbei weiterhin das mit Abstand wichtigste Kommunikationsmedium dar. Eine konsequente Beschreibung der CKD und/oder Nierenfunktionseinschränkungen während des stationären Aufenthaltes im Arztbrief kann somit möglicherweise eine umfassendere Therapie von KHK-Patienten gewährleisten.

#### **4.9. Limitationen**

Auch wenn in der vorliegenden Studie die Prävalenz der CKD in einem KHK-Kollektiv im Detail beschrieben und auch die Wahrnehmung der CKD sowohl durch den Patienten selbst also auch seitens des behandelnden Arztes im Krankenhaus untersucht wurden, so sind doch einige Limitationen der Studie hervorzuheben.

Die Abschätzung der ‚wahren‘ GFR mittels eGFR kann je nach verwendeter Formel variieren. Mit der CKD-EPI-Formel werden weniger Patienten mit niedrigen CKD-Stadien klassifiziert als mit der MDRD-Formel und es ermöglicht eine bessere Aussage

über das Risiko der terminalen Niereninsuffizienz und Mortalität[173]. Außerdem tendiert eine einzige Messung des Serumkreatininwertes dazu, die CKD Prävalenz zu überschätzen, da hierbei nicht die Fluktuation des Kreatinins berücksichtigt wird[174]. Für eine genauere Diagnose der CKD hätte man eine weitere Blutentnahme einige Zeit nach dem Studienbesuch an einem unabhängigen Messzeitpunkt benötigt. Zwar wurde der Kreatininwert in EAIV lediglich zum Studienbesuch bestimmt, jedoch waren die Patienten in einem relativ „stabilen“ Zustand, sodass man auch hinsichtlich der Nierenfunktion von einem steady state ausgehen kann. Zusätzlich wurde in der vorliegenden Studie die Nierenfunktion auch mit retrospektiv erhobenen Daten aus dem Krankenhausaufenthalt zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten (stationäre Aufnahme, Entlassung und Maximalwert) untersucht und beschrieben, um eine möglichst genaue Aussage über die Entwicklung der Nierenfunktion treffen zu können.

Außerdem wurde mit der Aufteilung der Studienpopulation in CKD-Patienten und Nicht-CKD-Patienten anhand von  $eGFR \geq / < 60$  ml/min eine sehr konservative Definition der CKD gewählt, die sich auch als Definition in der Studienlandschaft durchgesetzt hat. Allerdings unterschätzt diese Herangehensweise wohl den Anteil an CKD-Patienten im KHK-Kollektiv, nachdem etwa 11% der Patienten mit einer  $eGFR > 60$  ml/min eine pathologische Proteinurie aufwiesen. Unter Berücksichtigung der Proteinurie wäre eine noch genauere Aufteilung der Studienpopulation, gemessen an der Nierenfunktion, möglich gewesen. Laut den KDIGO-Leitlinien benötigt man jedoch für die Diagnose einer Albuminurie erhöhte Urinalbuminwerte von zwei unterschiedlichen Zeitpunkten. Diese zweite Messung war im Rahmen des Studiendesigns nicht vorgesehen.

Der Fragenbogen zur Awareness der CKD wurde erst nachträglich ergänzt. Deshalb konnten nicht alle Studienteilnehmer befragt werden, schlussendlich konnten die Antworten von insgesamt 474 der 536 (88%) Probanden ausgewertet werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden lediglich univariate Analysen durchgeführt. In Vorab-Analysen zeigte sich im multivariaten Modell als stärkste Determinante der CKD-Awareness am Studienbesuch die Tatsache, ob die Information CKD/AKI im Arztbrief erwähnt wurde.

Des Weiteren wurden die kodierten ICD-Diagnosen von dem Indexaufenthalt dokumentiert, aber nicht ausgewertet. Da die Verschlüsselung der CKD oder des AKI

zu einer Hochstufung des Falls im DRG-Systems und somit zu einer höheren Vergütung führt, ist es aus wirtschaftlicher Sicht eine wichtige Information. Damit könnte man die „Awareness des Krankenhauses“ beschreiben.

Alle Daten wurden in der geografischen Region Landkreis Würzburg, Landkreis Kitzingen, Landkreis Main-Spessart und Main-Tauber-Kreis erhoben und können deshalb nicht auf ganz Deutschland übertragen werden.

#### **4.10. Schlussfolgerung**

Die vorliegende Studie zeigt eine hohe Prävalenz von CKD in einem Kollektiv von KHK-Patienten. Trotz der hohen CKD-Prävalenz besitzt nur ein geringer Anteil der Patienten einen adäquaten Informationsstand zu seiner Nierenfunktionseinschränkung und dementsprechend wurde auch nur ein geringer Anteil von Spezialisten betreut. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der mangelhaften Awareness von Seiten der Patienten und der lückenhaften Informationsvermittlung im Rahmen von ärztlichen Entlassungsbriefen festgestellt werden. Insgesamt war sowohl eine verbesserte Wahrnehmung der Nierenfunktionseinschränkung von Seiten der Patienten als auch eine häufigere Erwähnung von CKD im Arztbrief mit zunehmendem Schweregrad der CKD assoziiert.

Eine Vervollständigung der Arztbriefe mit der Dokumentation über stationär abgelaufenen AKI und oder die Angabe des CKD-Stadiums könnte möglicherweise die Awareness der Patienten verbessern und entsprechend auch einen positiven Einfluss auf die Therapie und die Patientencompliance haben.

## 5. Zusammenfassung

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) ist ein weltweites Gesundheitsproblem. Insbesondere in den Industrienationen stellt es aufgrund des demographischen Wandels eine große gesundheitliche und finanzielle Herausforderung dar, da besonders ältere Menschen an einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden. Hypertonie und Diabetes mellitus sind wichtige Risikofaktoren sowohl für die Entstehung der CKD, als auch für die koronare Herzerkrankung (KHK). Die Wahrnehmung der CKD in der Bevölkerung ist niedrig, wodurch eine frühzeitige Diagnose erschwert wird.

Die EUROASPIRE IV Studie hat es ermöglicht, die Prävalenz der CKD in einer Studienpopulation von KHK-Patienten im Raum Würzburg zu beschreiben. Nach den KDIGO-Leitlinien wurden die Patienten mit einer  $eGFR_{CKD-EPI} < 60 \text{ ml/min}$  als CKD-Patienten eingestuft. Zusätzlich wurde der Albumin/Kreatinin-Quotient (ACR) bestimmt. Zusammenhänge zwischen der Nierenfunktion und möglichen Determinanten wurden untersucht. Mit Hilfe eines Fragebogens wurde die Patienten-Awareness beschrieben. Retrospektiv erfolgte die Recherche, ob die Diagnose der CKD bei Aufnahme und/oder Entlassung des Indexaufenthalts im Arztbrief vermerkt wurde, dies wurde als Awareness der CKD seitens des behandelnden Arztes im Krankenhaus gewertet.

25% der 536-Teilnehmer wiesen am Tag der Untersuchung eine CKD auf. Das mediane Alter betrug 69 Jahre und die mediane  $eGFR$  lag bei 74 ml/min. Der ACR war mit 8,3 mg/g in der CKD-Gruppe deutlich erhöht ( $p < 0,01$ ). Das mediane Alter ( $p < 0,01$ ) und auch der prozentuale Anteil an Diabetikern ( $< 0,01$ ) waren in der CKD-Gruppe signifikant höher. 42,7% der Patienten mit CKD wussten von ihrer Nierenfunktionseinschränkung Bescheid. Bei 34 der 79 Patienten, die zum Zeitpunkt der Entlassung eine  $eGFR < 60 \text{ ml/min}$  aufwiesen, wurde eine CKD im Arztbrief erwähnt.

Die vorliegende Studie zeigt eine hohe Prävalenz von CKD und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie beispielsweise Diabetes Mellitus. Trotz dieses hohen CKD-Anteils war sich nur ein geringer Teil der Patienten ihrer Nierenfunktionseinschränkung bewusst und wurde nur in geringem Maße von Ärzten im Entlassungsbrief erwähnt. Insgesamt war sowohl eine vermehrte Wahrnehmung der

CKD seitens der Patienten als auch eine häufigere Erwähnung von CKD im Arztbrief mit zunehmendem Schweregrad der CKD assoziiert.

## 6. Literaturverzeichnis

1. World Health Organization: The 10 leading causes of death in the world, a., World Health Organization, Updated May 2014.
2. Chambless, L., et al., *Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*. Circulation, 1997. **96**(11): p. 3849-59.
3. C. Thomas, P.S.-M., *Allgemeine Pathologie*. Schattauer GmbH, 2003. **3**(9.1.1): p. 225.
4. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012. **32**(9): p. 2045-51.
5. Falk, E., *Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion*. Circulation, 1985. **71**(4): p. 699-708.
6. Friedman, M. and G.J. Van den Bovenkamp, *The pathogenesis of a coronary thrombus*. Am J Pathol, 1966. **48**(1): p. 19-44.
7. e.V., D.G.f.K.-H.-u.K., *Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS)*. ESC Pocket Guidelines, 2011.
8. Roffi, M., et al., *[2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation]*. Kardiol Pol, 2015. **73**(12): p. 1207-94.
9. Aronow, W.S., *Prevalence of atherothrombotic brain infarction, coronary artery disease and peripheral arterial disease in elderly blacks, Hispanics and whites*. Am J Cardiol, 1992. **70**(13): p. 1212-3.
10. Assmann, G., H. Schulte, and P. Cullen, *New and classical risk factors--the Munster heart study (PROCAM)*. Eur J Med Res, 1997. **2**(6): p. 237-42.
11. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. Lancet, 2004. **364**(9438): p. 937-52.
12. Clark, A.M., et al., *Randomized Trials of Secondary Prevention Programs in Coronary Artery Disease: A Systematic Review*. 2005, Rockville MD.
13. Graham, I., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention*

- in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2007. 14 Suppl 2: p. E1-40.*
14. Collins, R., et al., *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context.* Lancet, 1990. **335**(8693): p. 827-38.
  15. Chonchol, M., et al., *Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency.* Am J Kidney Dis, 2007. **49**(3): p. 373-82.
  16. Taylor, R.S., et al., *Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Am J Med, 2004. **116**(10): p. 682-92.
  17. de Lorgeril, M., et al., *Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study.* Circulation, 1999. **99**(6): p. 779-85.
  18. Critchley, J.A. and S. Capewell, *Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review.* JAMA, 2003. **290**(1): p. 86-97.
  19. *EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events.* Eur Heart J, 1997. **18**(10): p. 1569-82.
  20. *Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme.* Eur Heart J, 2001. **22**(7): p. 554-72.
  21. Kotseva, K., et al., *Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries.* Lancet, 2009. **373**(9667): p. 929-40.
  22. Prugger, C., et al., *Trends in cardiovascular risk factors among patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE I, II, and III surveys in the Munster region.* Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(17): p. 303-10.
  23. Kotseva, K., et al., *EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries.* Eur J Prev Cardiol, 2016. **23**(6): p. 636-48.
  24. Schwarz, U., K. Amann, and E. Ritz, *Why are coronary plaques more malignant in the uraemic patient?* Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**(1): p. 224-5.
  25. Kaya, E., et al., *Impact of chronic kidney disease on the prognosis of patients undergoing percutaneous coronary interventions using drug-eluting stents.* Clin Res Cardiol, 2011. **100**(12): p. 1103-9.

26. Cressman, M.D., et al., *Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients*. *Circulation*, 1992. **86**(2): p. 475-82.
27. Jakovljevic, B., et al., *Homocystein as a risk factor for developing complications in chronic renal failure*. *Mater Sociomed*, 2015. **27**(2): p. 95-8.
28. Foley, R.N., P.S. Parfrey, and M.J. Sarnak, *Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease*. *J Am Soc Nephrol*, 1998. **9**(12 Suppl): p. S16-23.
29. Wanner, C., *Kardiovaskuläre Komplikationen bei chronischem Nierenversagen*. 39. bayrischer Internisten-Kongress, 2000.
30. Manjunath, G., et al., *Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**(1): p. 47-55.
31. Fried, L.F., et al., *Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**(8): p. 1364-72.
32. Anavekar, N.S., et al., *Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(13): p. 1285-95.
33. Weiss, G. and L.T. Goodnough, *Anemia of chronic disease*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(10): p. 1011-23.
34. Wagner, M., et al., *Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011. **6**(7): p. 1573-9.
35. van der Putten, K., et al., *Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure*. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2008. **4**(1): p. 47-57.
36. Foley, R.N., et al., *The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease*. *Am J Kidney Dis*, 1996. **28**(1): p. 53-61.
37. Hageman, D., et al., *[Acute kidney injury]*. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2012. **156**(50): p. A5057.
38. Kuznik, A., J. Mardekian, and L. Tarasenko, *Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of national health and nutritional examination survey data, 2001-2010*. *BMC Nephrol*, 2013. **14**: p. 132.
39. Destatis, *Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik)*. © Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2013.

40. CIHI, *Canadian Organ Replacement Register Annual Report: Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada, Ottawa.*, Canadian Institution for Health Information, 2011.
41. DGfN, *Daten und Fakten zur Nephrologie* - © Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, 2014.
42. DGfN, *Chronisches Nierenversagen/Chronische Niereninsuffizienz* - © Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, 2014.
43. Levey, A.S., C. Becker, and L.A. Inker, *Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review*. JAMA, 2015. **313**(8): p. 837-46.
44. KDIGO, *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Official Journal of the International Society of Nephrology, January 2013. **3**(1).
45. Locatelli, F., et al., *Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18 Suppl 7**: p. vii2-9.
46. Lee, M., et al., *Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis*. BMJ, 2010. **341**: p. c4249.
47. Bagshaw, S.M., et al., *Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(5): p. 1406-16.
48. Viasus, D., et al., *Epidemiology, clinical features and outcomes of pneumonia in patients with chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(9): p. 2899-906.
49. Levey, A.S., et al., *Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes*. Kidney Int, 2007. **72**(3): p. 247-59.
50. Jones, C., et al., *Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(8): p. 2133-43.
51. PONS GmbH, S., © 2001 - 2015, *Online-Wörterbuch*.
52. Nickolas, T.L., et al., *Awareness of kidney disease in the US population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2000*. Am J Kidney Dis, 2004. **44**(2): p. 185-97.
53. Levin, A., *Identification of patients and risk factors in chronic kidney disease--evaluating risk factors and therapeutic strategies*. Nephrol Dial Transplant, 2001. **16 Suppl 7**: p. 57-60.

54. Tuot, D.S., et al., *Is awareness of chronic kidney disease associated with evidence-based guideline-concordant outcomes?* Am J Nephrol, 2012. **35**(2): p. 191-7.
55. Verhave, J.C., et al., *Prevalence, Awareness, and Management of CKD and Cardiovascular Risk Factors in Publicly Funded Health Care.* Clin J Am Soc Nephrol, 2014.
56. Wright Nunes, J.A., et al., *Associations among perceived and objective disease knowledge and satisfaction with physician communication in patients with chronic kidney disease.* Kidney Int, 2011. **80**(12): p. 1344-51.
57. Devins, G.M., et al., *Predialysis psychoeducational intervention extends survival in CKD: a 20-year follow-up.* Am J Kidney Dis, 2005. **46**(6): p. 1088-98.
58. Wingard, R., *Patient education and the nursing process: meeting the patient's needs.* Nephrol Nurs J, 2005. **32**(2): p. 211-4; quiz 215.
59. Binik, Y.M., et al., *Live and learn: patient education delays the need to initiate renal replacement therapy in end-stage renal disease.* J Nerv Ment Dis, 1993. **181**(6): p. 371-6.
60. Devins, G.M., et al., *Predialysis psychoeducational intervention and coping styles influence time to dialysis in chronic kidney disease.* Am J Kidney Dis, 2003. **42**(4): p. 693-703.
61. Curtin, R.B., et al., *Self-management, knowledge, and functioning and well-being of patients on hemodialysis.* Nephrol Nurs J, 2004. **31**(4): p. 378-86, 396; quiz 387.
62. Plantinga, L.C., D.S. Tuot, and N.R. Powe, *Awareness of chronic kidney disease among patients and providers.* Adv Chronic Kidney Dis, 2010. **17**(3): p. 225-36.
63. Meran, S., et al., *How good are we at managing acute kidney injury in hospital?* Clin Kidney J, 2014. **7**(2): p. 144-50.
64. Haley, W.E., et al., *Improving care coordination between nephrology and primary care: a quality improvement initiative using the renal physicians association toolkit.* Am J Kidney Dis, 2015. **65**(1): p. 67-79.
65. *K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease.* Am J Kidney Dis, 2004. **43**(5 Suppl 1): p. S1-290.
66. Qavi, A.H., R. Kamal, and R.W. Schrier, *Clinical Use of Diuretics in Heart Failure, Cirrhosis, and Nephrotic Syndrome.* Int J Nephrol, 2015. **2015**: p. 975934.

67. Nussberger, J. and J. Bohlender, *Pharmacotherapy: Optimal blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system*. Nat Rev Cardiol, 2013. **10**(4): p. 183-4.
68. Greer, R.C., et al., *Quality of patient-physician discussions about CKD in primary care: a cross-sectional study*. Am J Kidney Dis, 2011. **57**(4): p. 583-91.
69. Schmitt, M.R., et al., *Communicating non-steroidal anti-inflammatory drug risks: verbal counseling, written medicine information, and patients' risk awareness*. Patient Educ Couns, 2011. **83**(3): p. 391-7.
70. Kim, S.S., S. Kaplowitz, and M.V. Johnston, *The effects of physician empathy on patient satisfaction and compliance*. Eval Health Prof, 2004. **27**(3): p. 237-51.
71. Kovac, J.A., et al., *Patient satisfaction with care and behavioral compliance in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(6): p. 1236-44.
72. Ostermann, M. and R.W. Chang, *Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE*. Crit Care Med, 2007. **35**(8): p. 1837-43; quiz 1852.
73. Hoste, E.A. and J.J. De Waele, *Physiologic consequences of acute renal failure on the critically ill*. Crit Care Clin, 2005. **21**(2): p. 251-60.
74. Uchino, S., et al., *Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study*. JAMA, 2005. **294**(7): p. 813-8.
75. Control, C.f.D., *Hospitalization discharge diagnose for kidney disease - United States, 1980-2005*. MMWR; 57:309-312, 2008.
76. Lassnigg, A., et al., *Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(6): p. 1597-605.
77. Bellomo, R., J. Kellum, and C. Ronco, *Acute renal failure: time for consensus*. Intensive Care Med, 2001. **27**(11): p. 1685-8.
78. Bellomo, R., J.A. Kellum, and C. Ronco, *Acute kidney injury*. Lancet, 2012. **380**(9843): p. 756-66.
79. Bellomo, R., et al., *Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*. Crit Care, 2004. **8**(4): p. R204-12.
80. Stevens, P.E. and A. Levin, *Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline*. Ann Intern Med, 2013. **158**(11): p. 825-30.

81. Blantz, R.C. and P. Singh, *Analysis of the prerenal contributions to acute kidney injury*. Contrib Nephrol, 2011. **174**: p. 4-11.
82. Herold, G., *Innere Medizin 2012 HEROLD*. 2012(Akutes Nierenversagen (ANV)): p. 616.
83. Perazella, M.A., *Renal vulnerability to drug toxicity*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(7): p. 1275-83.
84. Boils, C.L., et al., *Update on endocarditis-associated glomerulonephritis*. Kidney Int, 2015.
85. Tang, X. and J.C. Lieske, *Acute and chronic kidney injury in nephrolithiasis*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2014. **23**(4): p. 385-90.
86. Damman, K., et al., *Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH)*. Eur J Heart Fail, 2009. **11**(9): p. 847-54.
87. Thakar, C.V., P.J. Parikh, and Y. Liu, *Acute kidney injury (AKI) and risk of readmissions in patients with heart failure*. Am J Cardiol, 2012. **109**(10): p. 1482-6.
88. Narula, A., et al., *Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy*. Eur Heart J, 2014.
89. *Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management Up to the Point of Renal Replacement Therapy*. 2013, London: National Clinical Guideline Centre.
90. KDIGO, *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. Official Journal of the International Society of Nephrology, March 2012. **2**(1): p. 19.
91. Bucaloiu, I.D., et al., *Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury*. Kidney Int, 2012. **81**(5): p. 477-85.
92. Palevsky, P.M., *Chronic-on-acute kidney injury*. Kidney Int, 2012. **81**(5): p. 430-1.
93. Zarbock, A., et al., *[New KDIGO guidelines on acute kidney injury. Practical recommendations]*. Anaesthesist, 2014. **63**(7): p. 578-88.
94. Wagner, M., *EUROASPIRE IV – European survey of cardiovascular disease prevention – the German study centre of EUROASPIRE IV in Würzburg*. Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, Universität Würzburg, 2012.
95. Goss, U.K.M.B.F., *Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie*. Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, 2014. **Kardiologe 2014**: p. 8:223–230.

96. Michael J. Choi, M.a.L.F.F., MD, *Chronic Kidney Disease and Progression*. Nephrology Self-Assessment Program, September 2013. **12**(4): p. 241.
97. Bruck, K., et al., *CKD Prevalence Varies across the European General Population*. J Am Soc Nephrol, 2015.
98. Girndt, M.T., Pietro; Scheidt-Nave, Christa; Markau, Silke; Stang, Andreas, *Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)*. Dtsch Arztebl International, 2016. **113**(6): p. 85-91.
99. Schaeffner, E.S., et al., *Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older*. Ann Intern Med, 2012. **157**(7): p. 471-81.
100. Larmour, K.E., A.P. Maxwell, and A.E. Courtney, *Improving early detection of chronic kidney disease*. Practitioner, 2015. **259**(1779): p. 19-23, 2-3.
101. Warnock, D.G., et al., *Kidney function, albuminuria, and all-cause mortality in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) study*. Am J Kidney Dis, 2010. **56**(5): p. 861-71.
102. Gerstein, H.C., et al., *Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals*. JAMA, 2001. **286**(4): p. 421-6.
103. van der Velde, M., et al., *Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts*. Kidney Int, 2011. **79**(12): p. 1341-52.
104. Matsushita, K., et al., *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis*. Lancet, 2010. **375**(9731): p. 2073-81.
105. Hemmelgarn, B.R., et al., *Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes*. JAMA, 2010. **303**(5): p. 423-9.
106. Chertow, G.M., et al., *Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(11): p. 3365-70.
107. Hsu, C.Y., et al., *The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease*. Kidney Int, 2008. **74**(1): p. 101-7.
108. Lafrance, J.P., O. Djurdjev, and A. Levin, *Incidence and outcomes of acute kidney injury in a referred chronic kidney disease cohort*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(7): p. 2203-9.
109. Jones, J., et al., *Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality*. Am J Kidney Dis, 2012. **60**(3): p. 402-8.

110. *International Diabetes Federation: Diabetes Atlas*. International Diabetes Federation, 2011. **5th edition**.
111. Association, A.D., *Standards of medical care in diabetes--2011*. Diabetes Care, 2011. **34 Suppl 1**: p. S11-61.
112. DGfN, *Diabetes und Niere*. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, 2016.
113. Atkins, R.C. and P. Zimmet, *World Kidney Day 2010: diabetic kidney disease--act now or pay later*. Am J Kidney Dis, 2010. **55**(2): p. 205-8.
114. Ninomiya, T., et al., *Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(8): p. 1813-21.
115. Malmberg, K., et al., *Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry*. Circulation, 2000. **102**(9): p. 1014-9.
116. Gaede, P., et al., *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2003. **348**(5): p. 383-93.
117. Bachorzewska-Gajewska, H., et al., *Undiagnosed renal impairment in patients with and without diabetes with normal serum creatinine undergoing percutaneous coronary intervention*. Nephrology (Carlton), 2006. **11**(6): p. 549-54.
118. Ji, L., et al., *Novel risk score of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention*. Nephrology (Carlton), 2015. **20**(8): p. 544-51.
119. Tomasik, T., et al., *Treatment targets in patients with type 2 diabetes set by primary care physicians from Central and Eastern Europe*. Eur J Gen Pract, 2014.
120. Furthauer, J., M. Flamm, and A. Sonnichsen, *Patient and physician related factors of adherence to evidence based guidelines in diabetes mellitus type 2, cardiovascular disease and prevention: a cross sectional study*. BMC Fam Pract, 2013. **14**: p. 47.
121. Gyberg, V., et al., *Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV--a survey from the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2015. **36**(19): p. 1171-7.
122. Nunes, T., et al., *High smoking cessation rate in Crohn's disease patients after physician advice--the TABACROHN Study*. J Crohns Colitis, 2013. **7**(3): p. 202-7.

123. DHL®, e.V., *Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie: Eine Bewertung durch die Deutsche Hochdruckliga e.V.* DHL® Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, 2011: p. 8.
124. Statsenko, M.E. and M.V. Derevyanchenko, [*Cardio-Nephroprotection--the Most Important Goal of Antihypertensive Therapy in Patients With Type 2 Diabetes*]. *Kardiologija*, 2015. **55**(8): p. 43-8.
125. Reiner, Z., et al., *Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries - Findings from the EUROASPIRE IV survey*. *Atherosclerosis*, 2016. **246**: p. 243-50.
126. Wilson, P.W., et al., *Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience*. *Arch Intern Med*, 2002. **162**(16): p. 1867-72.
127. Chertow, G.M., C.Y. Hsu, and K.L. Johansen, *The enlarging body of evidence: obesity and chronic kidney disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(6): p. 1501-2.
128. Klein, S., et al., *Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation*. *Circulation*, 2004. **110**(18): p. 2952-67.
129. Culleton, B.F., et al., *Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study*. *Arch Intern Med*, 1999. **159**(15): p. 1785-90.
130. WHO, *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
131. Mount, P., et al., *Obesity-Related Chronic Kidney Disease-The Role of Lipid Metabolism*. *Metabolites*, 2015. **5**(4): p. 720-32.
132. *Physical activity and cardiovascular health. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health*. *JAMA*, 1996. **276**(3): p. 241-6.
133. Lee, D.C., et al., *Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study*. *Circulation*, 2011. **124**(23): p. 2483-90.
134. Herber-Gast, G.C., et al., *Physical Activity Is not Associated with Estimated Glomerular Filtration Rate among Young and Middle-Aged Adults: Results from the Population-Based Longitudinal Doetinchem Study*. *PLoS One*, 2015. **10**(10): p. e0133864.
135. Robinson-Cohen, C., et al., *Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD*. *J Am Soc Nephrol*, 2014. **25**(2): p. 399-406.

136. Hoberg, E., et al., *Umsetzungsempfehlungen von Diagnose- und Therapieleitlinien bei chronischen Nierenerkrankungen*. *herzmedizin* 24 2007. **3**.
137. Daul AE, K.R., Völker *Sport- und Bewegungstherapie für chronisch Nierenkranke*. Dustri-Verlag, München-Deisenhofen, 1997.
138. Kempeneers, G., et al., *Skeletal muscle limits the exercise tolerance of renal transplant recipients: effects of a graded exercise training program*. *Am J Kidney Dis*, 1990. **16**(1): p. 57-65.
139. Krause R, F.I., Koch F, Degenhardt S, Daul AE, *Bewegung und Sport bei chronischer Niereninsuffizienz*. *DEUTSCHE ZEITSCHRIFT FÜR SPORTMEDIZIN*, 2006. **7/8**.
140. Tomey, M.I. and J.A. Winston, *Cardiovascular Pathophysiology in Chronic Kidney Disease: Opportunities to Transition from Disease to Health*. *Ann Glob Health*, 2014. **80**(1): p. 69-76.
141. Muntner, P., et al., *Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States*. *J Am Soc Nephrol*, 2002. **13**(3): p. 745-53.
142. Chawla, L.S., et al., *The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease*. *Kidney Int*, 2011. **79**(12): p. 1361-9.
143. Keil, U., *[The Worldwide WHO MONICA Project: results and perspectives]*. *Gesundheitswesen*, 2005. **67 Suppl 1**: p. S38-45.
144. Heidrich, J., et al., *Knowledge and perception of guidelines and secondary prevention of coronary heart disease among general practitioners and internists. Results from a physician survey in Germany*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2005. **12**(6): p. 521-9.
145. Kotseva, K., et al., *EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010. **17**(5): p. 530-40.
146. Norris, S.L., et al., *Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control*. *Diabetes Care*, 2002. **25**(7): p. 1159-71.
147. Osborn, C.Y., et al., *Health literacy in the context of HIV treatment: introducing the Brief Estimate of Health Knowledge and Action (BEHKA)-HIV version*. *AIDS Behav*, 2010. **14**(1): p. 181-8.
148. *K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease*. *Am J Kidney Dis*, 2003. **41**(4 Suppl 3): p. I-IV, S1-91.

149. Ejaz, P., K. Bhojani, and V.R. Joshi, *NSAIDs and kidney*. J Assoc Physicians India, 2004. **52**: p. 632-40.
150. *Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation*. Am J Kidney Dis, 2000. **35**(6 Suppl 2): p. S1-140.
151. Wright-Nunes, J.A., et al., *Patient knowledge of blood pressure target is associated with improved blood pressure control in chronic kidney disease*. Patient Educ Couns, 2012. **88**(2): p. 184-8.
152. Cavanaugh, K.L., et al., *Patient dialysis knowledge is associated with permanent arteriovenous access use in chronic hemodialysis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(5): p. 950-6.
153. Cavanaugh, K.L., et al., *Accuracy of patients' reports of comorbid disease and their association with mortality in ESRD*. Am J Kidney Dis, 2008. **52**(1): p. 118-27.
154. Devins, G.M., et al., *The Kidney Disease Questionnaire: a test for measuring patient knowledge about end-stage renal disease*. J Clin Epidemiol, 1990. **43**(3): p. 297-307.
155. Chambers, J.K. and D.L. Boggs, *Development of an instrument to measure knowledge about kidney function, kidney failure, and treatment options*. ANNA J, 1993. **20**(6): p. 637-42, 650; discussion 643.
156. Rock, E.M., et al., *A rose by any other name? Objective knowledge, perceived knowledge, and adolescent male condom use*. Pediatrics, 2005. **115**(3): p. 667-72.
157. Coresh, J., et al., *Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(1): p. 180-8.
158. Saab, G., et al., *CKD awareness in the United States: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP)*. Am J Kidney Dis, 2008. **52**(2): p. 382-3.
159. Shah, A., et al., *Associations between access to care and awareness of CKD*. Am J Kidney Dis, 2012. **59**(3 Suppl 2): p. S16-23.
160. Young, H.N., et al., *The rationale, implementation, and effect of the Medicare CKD education benefit*. Am J Kidney Dis, 2011. **57**(3): p. 381-6.
161. Pronzato, P., et al., *What do advanced cancer patients know of their disease? A report from Italy*. Support Care Cancer, 1994. **2**(4): p. 242-4.
162. Kirwan, C.J., et al., *Critically ill patients requiring acute renal replacement therapy are at an increased risk of long-term renal dysfunction, but rarely receive specialist nephrology follow-up*. Nephron, 2015. **129**(3): p. 164-70.

163. Jurkovitz, C.T., et al., *Physician utilization, risk-factor control, and CKD progression among participants in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP)*. Am J Kidney Dis, 2012. **59**(3 Suppl 2): p. S24-33.
164. Chan, M.R., et al., *Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis*. Am J Med, 2007. **120**(12): p. 1063-70.
165. Huisman, R.M., *The deadly risk of late referral*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(9): p. 2175-80.
166. Smart, N.A. and T.T. Titus, *Outcomes of early versus late nephrology referral in chronic kidney disease: a systematic review*. Am J Med, 2011. **124**(11): p. 1073-80 e2.
167. Kessler, M., et al., *Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: EPidemiologie de l'Insuffisance REnale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-year, prospective, community-based study*. Am J Kidney Dis, 2003. **42**(3): p. 474-85.
168. Mason, J., et al., *Educational needs for blood pressure control in chronic kidney disease*. J Ren Care, 2007. **33**(3): p. 134-8.
169. Charpentier, G., J.P. Riveline, and M. Varroud-Vial, *Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure*. Diabetes Metab, 2000. **26 Suppl 4**: p. 73-85.
170. Gabardi, S. and S. Abramson, *Drug dosing in chronic kidney disease*. Med Clin North Am, 2005. **89**(3): p. 649-87.
171. Zuber, K., A.M. Liles, and J. Davis, *Medication dosing in patients with chronic kidney disease*. JAAPA, 2013. **26**(10): p. 19-25.
172. Minutolo, R., et al., *Risk of ESRD and death in patients with CKD not referred to a nephrologist: a 7-year prospective study*. Clin J Am Soc Nephrol, 2014. **9**(9): p. 1586-93.
173. Matsushita, K., et al., *Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate*. JAMA, 2012. **307**(18): p. 1941-51.
174. de Lusignan, S., et al., *Creatinine fluctuation has a greater effect than the formula to estimate glomerular filtration rate on the prevalence of chronic kidney disease*. Nephron Clin Pract, 2011. **117**(3): p. c213-24.

## 7. Anhang

### Niereninsuffizienz

**N1a. Ist Ihnen jemals von einem Arzt/einer Ärztin gesagt worden, dass Ihre Nieren nicht mehr richtig arbeiten bzw. die Nierenwerte erhöht sind?**

nein                       ja                       unbekannt/ unsicher

**Falls ja:**

**N1b. Ist Ihnen (daraufhin) von einem Arzt/einer Ärztin gesagt worden, dass Sie Ihre Nierenleistung bei einem Spezialisten untersuchen lassen sollen?**

nein                       ja                       unbekannt/ unsicher

**Falls ja: (Mehrfachnennung möglich)**

**N1c.  Hausarzt     allgemeiner Internist     Nephrologe     Urologe**  
 andere: \_\_\_\_\_

**N1d. Haben Sie daraufhin auch einen Spezialisten aufgesucht (Termine die in naher Zukunft anstehen werden als „ja“ gewertet) (Mehrfachnennung möglich)**

Hausarzt     allgemeiner Internist     Nephrologe     Urologe

andere: \_\_\_\_\_

**N2. Falls Ihre (eigenen) Nieren (so gut wie gar) nicht mehr arbeiten (aktueller Status zählt):**

werden sie hämodialysiert?     machen Sie Bauchfelldialyse?  
 sind Sie nierentransplantiert?

<b>Niereninsuffizienz (CKD):</b> (Im Entlassungsbrief angegeben)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> Stadium I oder II <input type="checkbox"/> Stadium III <input type="checkbox"/> Stadium IV <input type="checkbox"/> Stadium V <input type="checkbox"/> keine Stadiumangabe <input type="checkbox"/> nicht angegeben
<b>Niereninsuffizienz (CKD):</b> (Verschlüsselte Diagnose i.R. DIESES stationären Aufenthaltes)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<b>Akutes Nierenversagen während des Indexaufenthaltes</b> (Explizit als solches im Entlassungsbrief erwähnt)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Falls ja, Hämodialysebehandlung? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar (nicht eindeutig aus dem Entlass-Brief zu entnehmen)
<b>Liegt eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) vor?</b>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> unklar
<b>Herzinsuffizienz:</b> (Im Entlassungsbrief angegeben)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> unklar

## **Danksagung**

Zuallererst möchte ich mich bei Prof. Dr. P. Heuschmann für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die professionelle Betreuung sowohl während der Datenerhebung von EUROASPIRE IV, als auch für die wertvollen Ratschläge bei der Erarbeitung des schriftlichen Teils dieser Dissertation bedanken.

Für die vortreffliche Betreuung möchte ich mich bei Dr. Martin Wagner herzlich bedanken. Die theoretische und praktische Hilfe bei Fragen und seine hilfreichen Hinweise haben einen großen Beitrag beim Erstellen der vorliegenden Arbeit geleistet.

Von Beginn an waren die Treffen immer produktiv und inspirierend. Seine Anleitungen und schnelle Hilfe bei Problemen waren dabei stets freundlich und nützlich. Auch bei der Fertigstellung des schriftlichen Teils der Arbeit war er mir eine große Hilfe dank der zeitnahen Korrekturen und seinen kritischen, aber konstruktiven und ausführlichen Anmerkungen. Neben Dr. Wagner gilt mein Dank für hilfreiche Tipps und Anleitungen zur Bewältigung der statistischen Auswertung Herrn Prof. Dr. Dr. Götz Gelbrich.

Ich danke weiterhin Prof. Dr. S. Störk für die Unterstützung während der Durchführung der EA-IV Studie und allen rekrutierenden Kliniken, die es uns ermöglicht haben, diese große Anzahl an Patienten zu untersuchen.

Zuletzt danke ich den beteiligten Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen. Die Zeit und die Geduld, die sie dafür aufbrachten, werden ihnen hoch angerechnet.